

Prophylaxe und Therapie
der thyreotoxischen Krise

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT zu MAINZ

vorgelegt von

KLAUS PRÜFER

aus

Ottmuth / Oberschlesien

Mainz 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

*Prophylaxe und Therapie
der thyreotoxischen Krise*

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT zu MAINZ

vorgelegt von

KLAUS PRÜFER

aus

Ottmuth / Oberschlesien

Mainz 1966



Dekan: Prof. Dr. G. Korting

Referent: Prof. Dr. R. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Februar 1966

INHALTSVERZEICHNIS

I. Das Problem der Basedow-Operation	5
II. Das klinische Bild der Thyreotoxikosen	6
a) Die Hyperthyreose	6
b) Der Morbus Basedow	6
c) Die thyreotoxische Krise	7
1. Pathogenese der thyreotoxischen Krise	8
2. Die thyreotoxische Krise in der Literatur	9
3. Prophylaxe und Therapie vor der Zeit der Anwendung der vegetativen Blockade	12
4. Letalität der thyreotoxischen Krise	13
III. Die medikamentöse vegetative Blockade	13
Pharmakologische Grundlagen	14
Chlorpromazin	15
Promethazin	17
Pethidin	18
Hydergin	18
Reserpin	20
Lytische Mischungen	21
Erfolge der medikamentösen vegetativen Blockade	22
IV. Die Wirkungsweise der künstlichen Hypothermie	23
Anwendung der Hypothermie	23
Technik der Hypothermie	24
Anästhesie	24
Ausschaltung der Kältereaktion	25
Unterkühlung	26
Der hypothermierte Organismus	26
Blutdruck	26
Sauerstoffverbrauch	27
Energieumsatz	27

Atemung	27
Endokrine Drüsen	29
Aufrechterhaltung der Hypothermie	30
Wiedererwärmung	31
V. Verlauf der Hyperthyreosen in vegetativer Blockade	
(Literatur-Beobachtungen)	32
Todesfälle trotz vegetativer Blockade	34
Erfolgreiche vegetative Blockade bei thyreotoxischer Krise . .	35
VI. Prophylaxe und Therapie der thyreotoxischen Krise	
an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz	39
a) Prämedikation und Therapie der thyreotoxischen Krise	39
b) Kasuistische Darstellung zweier markanter Verlaufsformen:	
Fall 1: Tod in thyreotoxischer Krise	42
Fall 2: Überwundene thyreotoxische Krise	42
Erfahrungen der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz in der	
operativen Behandlung der Hyperthyreosen der Jahre 1953 — 1963	52
Diskussion der Ergebnisse	55
VII. Zusammenfassung	56
VIII. Literaturverzeichnis	57
IX. Lebenslauf	58

I. DAS PROBLEM DER BASEDOW-OPERATION

Dem Chirurgen, der noch die Zeit vor der praeoperativen Lugol-Behandlung der Hyperthyreosen erlebt hat, wird das aufflammende Bild der thyreotoxischen Krise eine unvergeßliche Erinnerung sein. Als Synonyma findet man auch die Bezeichnungen „Basedow-Coma“ oder „thyroid storm“ im amerikanischen Schrifttum. Es waren jene, damals nicht so seltenen Fälle, bei denen nach zunächst gut verlaufener Operation einer Basedow-Struma oder eines toxischen Adenoms sich unter raschem Puls- und Temperaturanstieg ein komatöser Zustand entwickelte, welcher unter Versagen jeglicher Medikation oft innerhalb von 24–36 Stunden zum Tode führte. Dieser drohenden und nie mit absoluter Sicherheit auszuschließenden Gefahr suchte man in schweren Fällen durch die Unterteilung der Operation (stufenweise Ligaturen und Resektionen) zu begegnen. Aber selbst dann waren solche Krisen nicht ausgeschlossen. Schon nach Ligatur einer einzigen Arterie, auch allein nach Röntgenbestrahlung oder der damals noch wenig wirksamen praeoperativen Therapie konnte es zu letalen Krisen kommen. Die erste und äußerst eindrucksvolle Wendung brachte die Einführung der Lugol-Vorbehandlung.

Es ist das Verdienst von WIJNBLADH, daß mit der Einführung von hohen Joddosen nach PLUMMER UND BOOTHBY zur prophylaktischen und therapeutischen Anwendung bei Basedow-Krisen die Thyreoidektomie ihre Schrecken verloren hat. Auch eine verbesserte Operationstechnik verhinderte die durch mechanische Manipulation bedingte Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenhormon. Die Gefahr einer Luftembolie ist nicht mehr so drohend, seit die Patienten in Allgemeinnarkose mit endotrachealer Intubation operiert und durch den Anästhesisten mit Überdruck beatmet werden.

Trotzdem kommt es noch gelegentlich zu krisenhaften Ausbrüchen, die auch mit hohen Joddosen nicht zu beherrschen sind und letal enden können. LACHNIT berichtet über eine Häufigkeit von 8%. Ähnliche Ergebnisse werden von KEMMINGER und PIRIBAUER mitgeteilt. KOLB berichtet, daß an der Heidelberger Universitätsklinik die Gesamtmortalität der operierten Basedow-Strumen bis 1952 9,1% betrug. Nach Einführung der prae- und postoperativen vegetativen Blockade waren im folgenden Jahre keine Todesfälle mehr beobachtet worden.

Die Anästhesie bei einer Basedow-Struma hat besondere Aufgaben inmitten des prae- und postoperativen pathophysiologischen Geschehens zu erfüllen. Sie soll dem Patienten Sedierung und Schmerzfreiheit geben und dem Operateur optimale Bedingungen verschaffen. Die anästhesiologischen Maßnahmen müssen auf den allgemeinen Behandlungsplan abgestimmt sein. Durch die Erfahrungen der vergangenen zehn Jahre wurden neue Wege zur prae- und postoperativen Behandlung der Basedow-Struma gefunden.

Seit die vegetative Blockade und die kontrollierte Hypothermie, belebt durch LABORIT und HUGUENARD, erfolgreich zur Bekämpfung des Operationsstresses und zur Erzielung einer Stoffwechseldämpfung eingesetzt wurden, lag es nahe, diese Behandlung bei toxischen Strumen anzuwenden. CAHN stellte fest, daß die Schilddrüse unter Hypothermie in Funktionsruhe verharre, was er auch histologisch nachweisen konnte. FREY veröffentlichte 1953 einen Fall von postoperativer thyreotoxischer Krise, die mittels kontrollierter Hypo-

thermie beherrscht wurde. HUNTER und STOFFREGEN berichteten über ähnlich gelagerte Fälle, bei denen durch neurovegetative Blockade und kontrollierte Hypothermie ein letaler Ausgang vermieden wurde.

Schließlich beschreibt SCHEICHER eine durch Hypothermie überwundene thyreotoxische Krise und stellt fest, daß die Literatur über die Anwendung dieser Therapie noch recht lückenhaft sei. Darum ist es das Bestreben dieser Arbeit, die bis heute erlangten Kenntnisse zusammenzufassen und gegeneinander abzuwägen. Die Erfolge moderner prä- und postoperativer Therapie des Morbus Basedow sollen anhand entsprechender Fälle der Jahre 1953–1963, beobachtet in der Chirurgischen Universitätsklinik zu Mainz, dargestellt werden.

II. DAS KLINISCHE BILD DER THYREOTOXIKOSEN

Unter dem Sammelbegriff „Thyreotoxikose“ fassen wir eine Reihe von Krankheiten zusammen, die durch eine Überfunktion der Schilddrüse gekennzeichnet sind. Er schließt alle Formen, die Hyperthyreose leichtesten Grades bis zum Vollbasedow ein. Solange noch nicht geklärt ist, ob ein prinzipieller Unterschied zwischen den einzelnen Krankheitsbildern dieser Gruppe besteht, erscheint es vom klinischen Standpunkt aus zweckmäßig, sie nur als verschiedene Erscheinungsformen eines gleichartigen pathologischen Geschehens zu betrachten, das im Morbus Basedow seine markanteste Prägung hat. Danach ist also der Morbus Basedow die extreme Krankheitsform und die Hyperthyreose die gelinde, die nur Teile der Symptomatologie des Morbus Basedow aufweist.

a) Die Hyperthyreose

Der Hyperthyreose im engeren Sinne fehlen einige für die Basedow'sche Krankheit sehr kennzeichnende Merkmale: Exophthalmus, Convergenschwäche, seltener Lidschlag und Änderung der Gesamtpersönlichkeit. Im Mittelpunkt steht die hormonelle Steigerung der Stoffwechselvorgänge. Der Nahrungsbedarf der Kranken ist stark, trotzdem nehmen sie an Gewicht ab. Leistungsminderung und Kraftlosigkeit kommen hinzu, die Tachycardie ist auffallend. Der Schlaf ist schlecht und nervöse Erscheinungen sind festzustellen. Die Symptome bei leichten Hyperthyreosen sind sehr variabel und besonders ausgeprägt beim Morbus Basedow. Mit dieser Erkrankung hat die Hyperthyreose die Nervosität, die Tachycardie, die Abmagerung und die Hyperhidrosis gemeinsam.

b) Der Morbus Basedow

Der Morbus Basedow ist eine relativ häufige Erkrankung, die vor allem Frauen im dritten Lebensjahrzehnt betrifft. In den endemischen Kropf-Gegenden ist die Krankheit erfahrungsgemäß selten, sehr viel häufiger jedoch in sonst kropffreien Gebieten wie an der Küste und im Flachland. Das klinische Bild wird beherrscht durch die von dem Merseburger Arzt Basedow beschriebene Symptomen-Trias: Struma, Tachycardie und Exophthalmus („Merseburger Trias“).

Die Tachycardie mit Frequenzen über 100/min ist ein Frühsymptom. Schon eine leichte körperliche Anstrengung oder seelische Erregung führen zu erheblichen, unverhältnismäßig lange anhaltenden Frequenzerhöhungen.

Da die Kreislaufbelastung der eines Schwerstarbeiters entspricht, befindet sich das Basedow-Herz, das infolge der thyreotoxischen Schädigungen nur über sehr geringe Reserven verfügt, in einem Dauerzustand der Überbeanspruchung. Erschwerend wirkt die gesteigerte Empfindlichkeit gegen Sympathicusreize und die damit in Zusammenhang stehende Neigung zu abnormen Reizbildungen am Herzen (Extrasystolen, paroxysmale Tachycardie, Arrhythmia absoluta). Daher ist die Gefahr der Dekompensierung des Basedow-Herzens besonders groß.

Der *Exophthalmus* als weiteres Symptom tritt erst verhältnismäßig spät auf, in 20% der Fälle fehlt er. Er kann so hohe Grade erreichen, daß durch den unvollkommenen Lidschlag Cornealulcera und Panophthalmien entstehen: Der maligne Exophthalmus. In enger Beziehung zum Exophthalmus stehen einige weitere Augensymptome: das Gräfe-Zeichen (Oberlid folgt dem Blick nach unten nicht nach), das STELLWAG'sche Zeichen (seltener Lidschlag) und das MÖBIUS'sche Zeichen (mangelhafte Konvergenz der Bulbi).

Ein weiteres Kardinalsymptom ist die Erhöhung des Grundumsatzes. Sie geht bis zu einem gewissen Grade der Schwere der Erkrankung parallel (10–40% leichte, 40–80% schwere, darüber schwerste Form). Klinisch zeigt sich die Steigerung des Stoffwechsels in leichter Erhöhung der Körpertemperatur und Gewichtsabnahme, obwohl die Kranken mit Heißhunger große Nahrungsmengen zu sich nehmen.

Die Haut des Basedow-Kranken ist durch die vermehrte Schweißsekretion feucht. In der Regel ist ein starker Dermographismus auslösbar. Auffallende Alopezie und brüchige Nägel fehlen fast nie.

Die allgemeine nervale Erregbarkeit ist wesentlich gesteigert. Sie wird deutlich in einem feinschlägigen Tremor der gespreizten Finger, an Augenlidern, Zunge und Gesichtsmuskulatur. Die Sehnenreflexe sind verstärkt. Auch die psychische Erregbarkeit ist wesentlich verändert. Die Patienten sind reizbar, stimmungslabil und manchmal depressiv. Schon die kleinsten Ereignisse lösen unverhältnismäßig lang andauernde Erregungen aus.

c) Die thyreotoxische Krise

Eine dramatische Komplikation ist die thyreotoxische Krise (thyroid storm). Sie tritt am häufigsten nach einer Strumektomie auf, ist aber bis heute durch die Vorbehandlung mit antithyreoidalen Mitteln, praeoperativer Jodverabreichung nach PLUMMER und besonders durch die vegetative Blockade weit seltener geworden. Die charakteristischen Anzeichen sind: schwere psychomotorische Unruhe, rascher Temperaturanstieg — nicht selten bis zu hyperpyretischen Werten — jagender Puls, flammende Rötung des Rachens, eine heiße, rote, schweißnasse Haut, quälender Durst und schwere Adynamie. Sprach- und Schluckstörungen können hinzutreten. Erbrechen und Durchfälle führen zu bedrohlicher Exsikkose mit einer bis zur Anurie gehenden Störung der Nierenfunktion. Auch die Leber zeigt bedeutende Funktionsausfälle. Schlaflosigkeit, Erregungs- und Verwirrheitszustände vervollständigen das Bild. Schließlich wird der Patient apathisch, somnolent und komatös. Der Tod erfolgt meist durch Versagen der Herzleistung und der Kreislaufregulation. Die schweren cerebralen Erscheinungen werden als Folge einer toxischen Schädigung des Diencephalons aufgefaßt.

1. Pathogenese der thyreotoxischen Krise

Die Pathogenese der thyreotoxischen Krise war lange Zeit unklar, obwohl zahlreiche Hypothesen aufgestellt wurden.

So sprach man von der Krise als akuter Dekompensation, einem Zusammenbrechen der Abwehrmechanismen und einer Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen. Dieses sollte entweder unter dem Reiz einer Belastung oder mechanisch durch den Druck auf die Schilddrüse bei der Strumektomie ausgeschüttet werden. Auf Grund empirisch erlangter Kenntnisse mit hohen Joddosen machte man auch einen akuten Jodmangel für das klinische Bild verantwortlich. Andere Hypothesen waren eine Hypothyroxinämie und Übersättigung des Organismus mit Adrenalin bei Ausfall der normalen Leberfunktion. Ein sog. „hepatorenales Syndrom“ allein bot auch keine ausreichende Erklärung.

Die angeführten Theorien stützen sich auf Teilbeobachtungen, von denen einige durch moderne Untersuchungsmethoden widerlegt werden konnten.

LACHNIT verfaßte 1962 eine Arbeit, in der er zur Klärung von Ätiologie und Pathogenese der thyreotoxischen Krise alle bisherigen Beobachtungen zusammenfaßt. Die pathologisch-anatomischen Befunde der Basedow-Krise sind seit langem bekannt. Hier kennen wir:

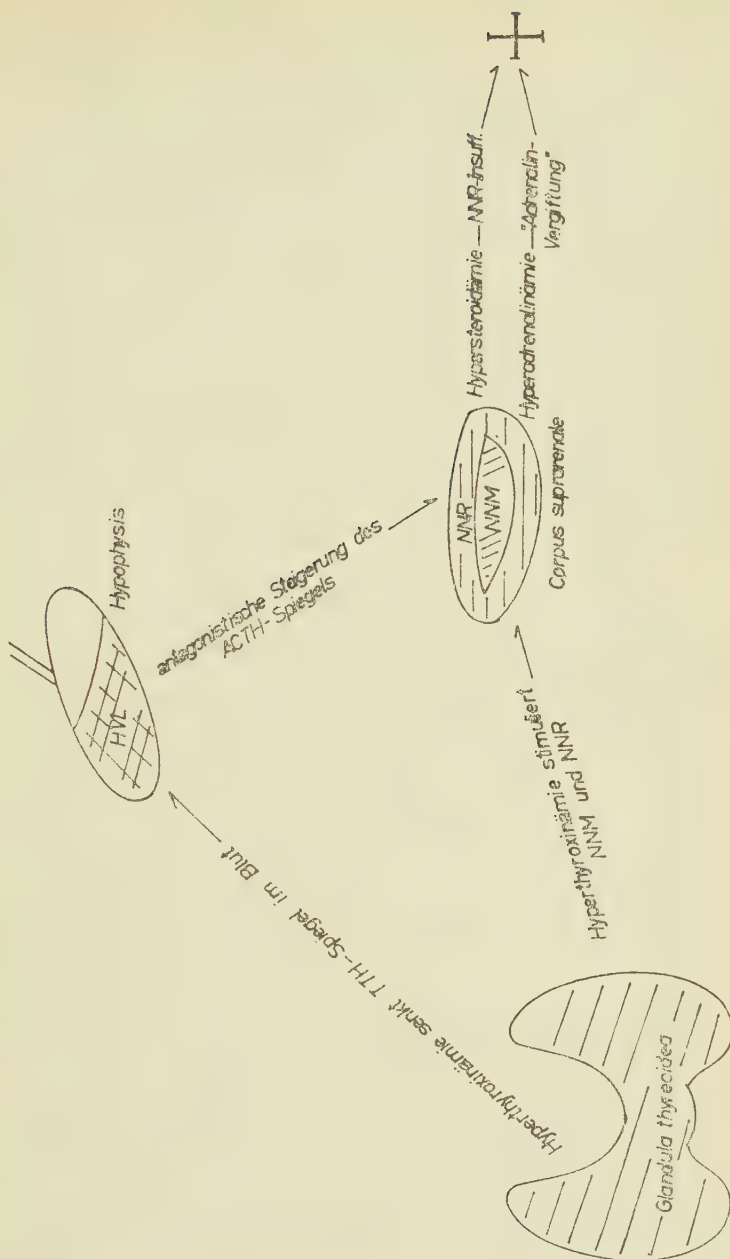
- a) die meist diffuse, parenchymatöse Basedow-Struma,
- b) Insuffizienz der Nebennierenrinde,
- c) eine Hyperplasie des Nebennierenmarkes.

Die Schwierigkeit, die Pathogenese zu erkennen, lag darin, daß drei ineinandergreifende hormonale Funktionskreise gestört sind und sich zum Teil überschneiden:

- a) Vermehrte Produktion der Schilddrüsenhormone,
- b) Insuffizienz der Nebennierenrinde,
- c) gesteigerte Adrenalinausschüttung durch das hyperplastische Nebennierenmark.

Das primum movens ist eine vermehrte Produktion von Schilddrüsenhormon, das den Gesamtstoffwechsel fördert. So kommt es im Sinne der bekannten Rückkoppelung in der Hypophyse zu einer verminderten Ausschüttung des thyreotropen Hormons (TTH). Antagonistisch zu diesem gesenkten TTH-Spiegel wird die Produktion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) gesteigert. Das Überangebot von ACTH stimuliert die Nebennierenrinde zu einer vermehrten Abgabe von Glucocorticosteroiden. Jedoch erfolgt auch eine direkte Leistungssteigerung der Nebennierenrinde durch die Schilddrüse. Hierfür spricht das vermehrte Urocorticoid am Beginn einer Thyreotoxikose. Das Nebennierenmark reagiert mit einer erhöhten Adrenalinproduktion, die den gesteigerten Sympathicotonus der Hyperthyreotiker bewirkt. Es ist leicht einzusehen, daß die doppelte Belastung der Nebennierenrinde durch Schilddrüsenhormone und durch vermehrte ACTH-Abscheidung im Laufe der Zeit zu einer Erschöpfung und somit zu einer latenten Insuffizienz führen kann. Eine relative NNR-Insuffizienz entwickelt sich, die gegenüber dem Morbus Addison dadurch abzugrenzen ist, daß jene Patienten ohne eine Substitution der Glucocorticoide den Anforderungen des täglichen Lebens genügen können. (Abb. 1)

Abb. 1: Pathogenese der thyreotoxischen Krise



Allerdings kommt es auf Grund mangelhafter Funktionsreserven in Stresssituationen zu einer manifesten NNR-Insuffizienz. Nun steht aber diese Nebennierenrinde unter einer maximalen ACTH-Stimulation, und exogen zugeführtes ACTH bleibt in diesen Fällen wegen der erhöhten Reizschwelle wirkungslos. Klinisch erkennt man dann die Symptome Müdigkeit und Hypotonie, fast immer aber fehlen Blutzucker- und Elektrolytveränderungen. Mit dem Thorn-Test stellte man früher die Diagnose. Heute können wir die Diagnose eindeutig durch die Bestimmung der Corticosteroid-Ausscheidung im Harn und die fehlende Funktionsreserve mittels des Acht-Stunden-i.v.-ACTH-Testes erhärten. An zwei Patienten mit hochgradiger Hyperthyreose konnte LACHNIT seine Theorie bestätigen.

Sodann weist er darauf hin, daß eine thyreotoxische Krise nicht allein durch die Strumektomie bei M. Basedow, sondern grundsätzlich durch jeden Stress ausgelöst werden kann. Im Adaptionsversuch des Organismus bricht, ähnlich der klassischen Addison-Krise, die Funktion der NNR zusammen. Durch die erwähnte Besonderheit der thyreotoxischen Krise entspricht die Symptomatik natürlich nicht genau der Addison-Krise. Das Versagen der NNR läßt die gesteigerte Funktion der Schilddrüse und des Nebennierenmarkes noch deutlicher überwiegen. Schließlich erfolgt der Exitus letalis unter dem Bilde der „Adrenalinvergiftung“.

2. Die thyreotoxische Krise in der Literatur

Bei jeder Basedow-Struma mußte bisher mit der thyreotoxischen Krise als gefährliche Komplikation gerechnet werden. Thyreostatica, Plummerung und Radio-Jod brachten kein völliges Ausbleiben des „thyroid storms“.

MERKE berichtet über vier bedeutungsvolle Fälle:

- 1930: Fall 1:** Frau B., 26 J., Große Basedow-Struma.
Der Grundumsatz sinkt unter Lugol-Behandlung von $+ 61\%$ auf $+ 28\%$. Der Allgemeinzustand war gut, trotzdem führte man nur die Halbseitenresektion durch. Exitus letalis erfolgte nach 28 Stunden unter den Zeichen der thyreotoxischen Krise.
- 1935: Fall 2:** Frau J., 35 J., Toxisches Adenom.
Die Patientin nahm lange Zeit ohne ärztliche Verordnung ein jodhaltiges Präparat gegen ihre Struma ein. Unter schwersten thyreotoxischen Erscheinungen bei einem Gewichtsverlust von 34 kg stieg der Grundumsatz auf $+ 90\%$. Auf Lugol hin erfolgte keinerlei Besserung. Man ligierte nur eine Art. thy. sup. Exitus trat 24 Stunden später an einer thyreotoxischen Krise ein.
- 1943: Fall 3:** Frau V., 52 J., große pulsierende Struma.
Grundumsatz sank von $+ 105\%$ auf $+ 62\%$. Eine Art. thy. sup. wurde unterbunden. Drei Tage post operationem Exitus durch thyreotoxische Krise.
- 1952: Fall 4:** Frau P., Große Struma nodosa.
Langdauernde Vorbehandlung mit Thiouracil und Lugol senkt den Grundumsatz lediglich von 69 auf $+ 58\%$. Unter Lugol

allein fiel er auf + 28 %. Allerdings bestand zu diesem Zeitpunkt eine Hypertonie von 200/100 mmHg. Mit hohem Blutverlust wurde doppelseitig reseziert. Die Patientin starb 18 Stunden später in einer thyreotoxischen Krise.

In Heidelberg ermittelte KOLB eine postoperative Gesamt mortalität der Basedow-Struma von 9,1 %. Beim größten Teil dieser Patienten trat der Exitus in der thyreotoxischen Krise ein. Eine radikale Herabsetzung dieser hohen Zahl brachte die von FREY 1953 dort eingeführte vegetative Blockade.

KESSEL und HYMANN stellten unter 130 Basedow-Fällen 17 Todesfälle (12 %) fest. Darunter befanden sich sieben thyreotoxische Krisen.

Weiterhin berichtet MC. ARTHUR 1946 in der American Goiter Association, daß er in den Jahren 1923 — 1946 36 Fälle thyreotoxischer Krise erlebte.

WEAVER und Mitarb. teilen 1956 zwei Fälle präoperativer Krise mit, von denen der eine Patient nach überstandener Krise erfolgreich operiert werden konnte. In allen geschilderten Fällen wurde die Lugol-Therapie angewandt, wie PLUMMER sie 1923 empfahl.

In der Literatur sind auch Beschreibungen von thyreotoxischen Krisen nach schilddrüsenfernen Eingriffen zu finden. Unter 16 460 Operationen außerhalb der Schilddrüse traten fünf Fälle postoperativer thyreotoxischer Krise auf. Drei von ihnen gingen letal aus (KEMINGER und PIRIBAUER). Im gleichen Zeitraum erlebten die Verfasser unter 2 465 Hyperthyreosen 67 Krisen. Sie beobachteten auch typische Zeichen der thyreotoxischen Krise nach dem Absetzen von Thyreostatica, im Gefolge akuter und chronischer Infektionen, nach seelischer Erregung, nach Schockzuständen und Unfällen. Ausbruch und Verlauf der Krise infolge schilddrüsenferner Eingriffe stimmten mit der Basedow-Krise immer völlig überein. Das Gemeinsame dieser Fälle, so schreibt KEMINGER, ist auffallenderweise Alter und Geschlecht der Patienten. Es handele sich ausschließlich um Frauen im Alter von 50 — 55 Jahren, also ein Alter der hormonellen Umstellung. In allen Fällen fand sich auch immer eine mehr oder weniger ausgeprägte histologisch nachweisbare Basedow-Struma.

STUDER kann hierzu von einem Ausnahmefall berichten: Ein männlicher Patient war mit 13 Jahren strumektomiert worden, ein Recidiv entfernte man in seinem 48. Lebensjahr. Als er 60 Jahre alt war, entdeckte man einen mit Radio-Jod scintigraphisch nachweisbaren Tumor in der Leber, eine Solitärmetastase eines Carcinoms der Gl. thyreoida. Dieser Patient starb unter allen Zeichen einer thyreotoxischen Krise ganz plötzlich, noch ehe irgendeine Therapie eingeleitet werden konnte.

Die Pathogenese der thyreotoxischen Krise nach schilddrüsenfernen Eingriffen wäre folgendermaßen zu deuten: Der „krisisgefährdete“ Patient lebt in einer unerkannten, latenten Hyperthyreose. Darum ist nach LACHNIT die Nebennierenrinde durch die dauernd erhöhte Stoffwechsellaage erschöpft und den Anforderungen des Operationstraumas oder eines anderen Stresses nicht mehr gewachsen. Hinzu kommt die bei einer Hyperthyreose bestehende Sympathicus-Übererregbarkeit mit einer Nebennierenmark-Hyperplasie. Dieses Nebennierenmark reagiert auf den Stress nun mit der Ausschüttung von Adrenalin. Der hyperthyreote Organismus mit seinem gesteigerten Sympathicotonus antwortet verstärkt auf Adrenalin, und wir sehen den Krisenzustand einer „Adrenalinvergiftung“.

3. Prophylaxe und Therapie der thyreotoxischen Krise vor der Zeit der Anwendung der vegetativen Blockade

Kurz nach der Entdeckung des Jods (1812) und seiner Wirkung auf die Struma setzte eine unkontrollierte Jodtherapie des sporadischen und endemischen Kropfes ein. Dadurch wurde viel Schaden angerichtet, so daß die Jodtherapie der Struma bald in Mißkredit kam. Viele Internisten warnten darum in der Folgezeit vor dem „médicament périlleux“. Zu Beginn unseres Jahrhunderts erhoben auch die Chirurgen ihre Stimme gegen das Jod als Kropftherapie, weil in vielen Fällen aus einer harmlosen Struma durch die Jodmedikation ein „Jod-Basedow“ entstand. KOCHER nannte das Jod ein „zweischneidiges Schwert“. Zwar hatten KOCHER und TROUSSEAU an einzelnen Fällen von Basedow auffallende Besserungen gesehen, doch gelangten sie offenbar durch die Häufigkeit der Jodschäden nicht zur Erkenntnis, daß das Jod beim M. Basedow eine andere Wirkung als bei einer gewöhnlichen Struma ausübt.

Nach zögernden Versuchen einiger Forscher an einem kleinen Beobachtungsgut wagte PLUMMER 1923 als erster den entscheidenden Schritt: Durch orale Medikation mit einer Lösung, bestehend aus

Jod	5.0
Jodkali	10.0
und Aqua dest.	ad 100.0

(sog. Lugol'sche Lösung) bereitete er Patienten mit Morbus Basedow zur Operation vor. Bald konnte er die anfänglich gute Wirkung des Jods beim M. Basedow zur Vorbereitung auch schwerer Fälle und zur weitgehenden Verminderung des Operationsrisikos grundsätzlich empfehlen. Die thyreotoxische Krise war nach Einführung der Plummer'schen Methode viel seltener geworden. Nicht ganz zwei Jahrzehnte nach der Empfehlung der „Plummerung“ wurden zwei weitere präoperativ verwendbare Medikamente entdeckt: das Thiouracil und das radioaktive Jod.

Thiouracil bewirkt, ebenfalls wie seine später bekannt gewordenen Derivate, durch Hemmung der Thyroxinsynthese eine wesentliche Dämpfung der gesteigerten Schilddrüsenfunktion. Eine hochdosierte und langdauernde Verabfolgung kann sogar zu Hypothyreoidismus und Myxödem führen. Thiouracil hat leider den Nachteil, daß die Struma größer und noch mehr vaskularisiert wird. Präoperativ kombiniert man es am besten mit Lugol'scher Lösung. Die unangenehmen Nebenwirkungen der Thiouracilderivate, wie Leukopenie, Agranulocytose, allergische Hautreaktionen, Hypothyreose, treten bei der kurz-dauernden präoperativen Therapie kaum in Erscheinung.

Fast gleichzeitig mit dem Thiouracil und seinen Derivaten ist das radioaktive Jod in die Behandlung der Hyperthyreosen eingeführt worden (1941). Heute besteht Einigkeit darüber, daß die besten Erfolge bei einer diffusen toxischen Struma erzielt werden. Schon die diagnostische Prüfung der Aufnahmefähigkeit von J^{131} durch die Schilddrüse und dessen Ausscheidung im Harn hat ergeben, daß diese zwar ein gutes Kriterium für den diffusen, nicht aber für den nodösen toxischen Kropf ist. Dieser reagiert weniger gut und ziemlich unsicher auf therapeutische Dosen des radioaktiven Jods. Ein weiterer Nachteil der Verwendung von J^{131} ist der späte Wirkungseintritt. Bei einer diffusen toxischen Struma dauert es etwa drei Monate, bei der Struma nodosa

dagegen fünf Monate. Endlich ist daran zu erinnern, daß die Struma bestehen bleibt, und Recidive und andere Komplikationen auftreten können, vorausgesetzt, daß das Schilddrüsengewebe nicht völlig zerstört worden ist.

KEMINGER berichtet (1962), daß in seiner Klinik die Cortisontherapie zur Couperung der thyreotoxischen Krise tatsächlich mit Erfolg angewendet wird. Diese Therapie beruht auf der Nebennierenrinden-Insuffizienz im Zustand der Krise. Er betreibt daher eine Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden und beschreibt zugleich zwei letale Ausgänge auf Grund der Cortison-Therapie. Durch die Verabfolgung von Cortison in hohen Dosen können latente Infektionen infolge seiner proliferationshemmenden Wirkung aufflammen, die ihrerseits eine thyreotoxische Krise herbeiführen.

In seinem ersten Falle wurde eine auf Jod refraktäre Hyperthyreose innerhalb kürzester Zeit in ein euthyreotes Stadium überführt. Unter der Cortison-Therapie kam es zum Ausbruch einer vorher latenten Cholecystitis, die eine nicht zu zügelnde letale Hyperthyreose zur Folge hatte.

Im zweiten Fall wurde eine Patientin wegen einer Cholelithiasis cholecystektomiert. Postoperativ trat eine Hyperthyreose auf, die sich gegenüber Decortin und Thyreostatica als refraktär erwies und im Coma thyreotoxicum ad exitum führte.

Dieser Fall ist in mehrfacher Hinsicht interessant. Hier kam es zum Ausbruch einer zunächst latenten Hyperthyreose durch einen schilddrüsenfernen Eingriff. Cortison beherrschte die Krise. Während der Cortisontherapie entstand am 15. Tage post operationem infolge einer Nahtdehiscenz eine Gallefistel und eine circumscribede chologische Peritonitis. Diese löste eine unbeherrschbare thyreotoxische Krise aus, an der die Patientin starb.

4. Letalität der thyreotoxischen Krise

Vor Einführung der vegetativen Blockade betrug die postoperative Mortalität einer Strumektomie bei Morbus Basedow 10 — 12 %. Fast immer trat der Tod in der thyreotoxischen Krise ein. Die Forschung, dem gefürchteten Basedow-Coma prophylaktisch zu begegnen, nahm darum einen breiten Raum ein. Speziell in der Behandlung und Prophylaxe der thyreotoxischen Krise wurden innerhalb des vergangenen Jahrzehnts hervorragende Ergebnisse erzielt, so daß heute die Mortalität praktisch 0 % beträgt. Die Darstellung der modernen Therapie soll im folgenden meine Aufgabe sein.

III. DIE MEDIKAMENTÖSE VEGETATIVE BLOCKADE

Im Bestreben, eine Sedierung des hyperthyreoten Organismus herbeizuführen, sind mit Lugol'scher Lösung und Thyreostatica recht gute Ergebnisse erzielt worden. Die Vorbehandlung erstreckte sich über einige Wochen, allerdings sank dann auch der Grundumsatz beträchtlich ab, die Tachycardie wich einer normalen Pulsfrequenz, die psychische Ausgeglichenheit konnte wieder hergestellt werden, und eine Besserung der vegetativen Funktionsstörung wurde erreicht. Nur so war die Gefahr einer oft unbeeinflussbaren Basedow-Krise zu bannen, die postoperativ tödlich enden konnte. Doch wie ging man bei jod-resistenten Hyperthyreosen vor und was war zu tun, falls ein Patient auf Jod und Thyreostatica mit einer Hyperergie reagierte?

Für alle schwierigeren Fälle führte die Heidelberger Universitätsklinik unter FREY eine Operationsvorbereitung mit Phenothiazinen ein. Postoperativ wurde diese Medikation eine Zeitlang im Sinne einer vegetativen Blockade aufrechterhalten. In den Jahren nach 1953 kamen daneben auch Reserpin und Hydergin zur Anwendung.

Die günstigen Ergebnisse, insbesondere der Rückgang der Mortalität, die ja hauptsächlich zu Lasten der postoperativen thyreotoxischen Krise ging, veranlaßten diese Klinik, der neuroplegischen Therapie bei der Operationsvorbereitung, der Narkose und der postoperativen Behandlung der Basedow-Struma einen breiteren Raum als bisher zu geben. Heute wird sie bei jeder Operation einer toxischen Struma angewandt. Auch die Tatsache, daß bei einer Erhöhung des Spiegels an Schilddrüsenhormon der Bedarf an Narkotica gesteigert ist, spielt eine Rolle. Der Spareffekt einer potenzierten Narkose kommt hier besonders gelegen. Außerdem ist bei einer verstärkten postoperativen thyreotoxischen Reaktion eine tiefere vegetative Blockade oder eine künstliche Hypothermie, von der noch die Rede sein wird, schneller möglich.

Wir sind kaum in der Lage, eine postoperative thyreotoxische Krise sicher vor auszusehen. Die Grundumsatzbestimmung allein gibt keinen rechten Anhaltspunkt. Es gibt Fälle mit geringer Grundumsatzerhöhung, die mitunter in eine Krise geraten. Dagegen kann bei praeoperativ hohem Grundumsatz jegliche postoperative Reaktion fehlen. Die praeoperative Pulsfrequenz ist als Warnzeichen ebenfalls unsicher. Vielleicht liefert der Erregungsgrad des Patienten am ehesten einen Anhaltspunkt. Seine Beurteilung ist jedoch subjektiv und stark äußeren Einflüssen unterworfen. Daher ist es ratsam, bei jedem Patienten mit Morbus Basedow bereits praeoperativ eine vegetative Blockade so einzuleiten, als müsse man mit einer thyreotoxischen Krise rechnen. Die Blockade wird anschließend, falls nötig, die folgenden Tage fortgeführt. Selbstverständlich ersetzt die Plummerung nicht die vegetative Blockade.

Pharmakologische Grundlagen

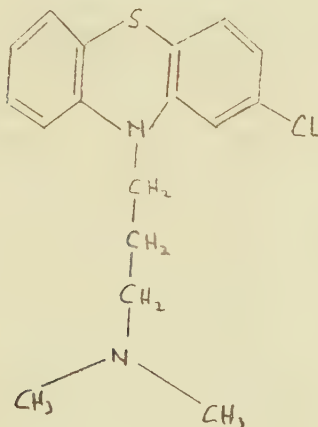
Seit 1950 wurde die vegetative Blockade allein mit Chlorpromazin durchgeführt. SCHEICHER beschreibt Erfolge mit der praeoperativen Gabe dieser Phenothiazinkörper. Auch KUCHER und STEINBEREITHNER sprechen von einer „pharmakologischen Hibernation“ durch Prämedikation mit Chlorpromazin. Sie erreichten eine Senkung von Grundumsatz und Temperatur. Die psychische Sedierung wird von ihnen sehr begrüßt. HAUMANN und VOSS bemängeln die nach Chlorpromazin eintretende Tachycardie und verzichten auf die üblichen Bestandteile eines lytischen Gemisches, wie es ursprünglich von LABORIT angegeben wurde.

Es bestand aus Chlorpromazin, Promethazin und Pethidin. CAHN bevorzugt Hydergin, weil es nicht die ungünstige tachycarde Wirkung von Megaphen besitze. Später wurde festgestellt, daß die psychisch sedierende Wirkung des Hydergins nicht ganz der des Chlorpromazins entspräche, doch gelang es mit Hilfe des Hydergins, die Chlorpromazindosis niedrig zu halten. R. Frey nutzte die durch de Queiroz mitgeteilte beruhigende Wirkung des Reinalkaloids der *Rauwolfia serpentina*. Da es eine Bradycardie bewirkt und zugleich den Grundumsatz senkt, führte R. FREY dieses 1953 in die Medikation zur Behandlung des M. Basedow ein.

Im folgenden sollen die einzelnen Pharmaka, die eine vegetative Blockade herbeiführen, systematisch besprochen werden. Abschließend zu diesem Kapitel ist dann festzustellen, wie sich die heutige „lytische Mischung“ zur Prämedikation der Basedow-Struma zusammensetzt.

Chlorpromazin

Unter den Neuroplegica nimmt Chlorpromazin eine Schlüsselstellung infolge seiner starken und vielseitigen Wirkung ein. Durch den peripheren und zentralen Angriffspunkt beeinflusst es eine Reihe physiologischer Funktionen. Die Synthetisierung erfolgte 1950. Synonyma sind: Megaphen, Largactil, Hibernal und Thorazine. Chemisch ist es ein N-(3-Dimethylamino)-propyl-3-chlorphtiazin.



Chlorpromazin

Eigenschaften des Chlorpromazins:

Es wirkt dämpfend auf Hirnrinde und Hirnstamm, macht schläfrig, psychisch indifferent, desinteressiert („pharmakologische Lobotomie“). Weiterhin wirkt es antiemetisch, antikonvulsiv, gering temperatursenkend und erniedrigt die O_2 -Aufnahme des Gehirns. Die Wirkungen von Narkotica, Analgetica und Alkohol werden verstärkt.

Die Atmung wird verlangsamt, vertieft und regelmäßig. Nach hohen Dosen ist subjektive Dyspnoe möglich. Die Nierenfunktion bleibt unverändert. Das Chlorpromazin schränkt die Zelltätigkeit ein. Besonders die Dehydrogenasen werden gehemmt. Eine Verminderung der Gewebsatmung ist an Gehirn, Leber- und Nierenschnitten nachweisbar.

Die Körpertemperatur erscheint axillar, rectal und oral erniedrigt. Eine physikalische Abkühlung ist bei Chlorpromazingabe durch Verminderung der Abwehrreaktionen und des Muskelzittern sowie Steigerung der Wärmeabgabe durch periphere Vasodilatation eher zu erreichen.

Das vegetative Nervensystem wird stark adrenolytisch, acetylcholinolytisch und ganglioplegisch beeinflusst.

Der Kreislauf reagiert mit labilem oder gering erniedrigtem Blutdruck. Es folgt eine kompensatorische Tachycardie, später ist die Pulsfrequenz angenähert normal. Regulationsvorgänge werden nur gedämpft wirksam. Das Chlorpromazin schützt vor hämorrhagischem und traumatischem Schock durch Hemmung übermäßiger Kreislaufregulationen. Man erreicht damit eine bessere Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff. Der Blutverlust wird durch die Blutdrucksenkung verringert.

CAHN und Mitarbeiter stellten fest, daß die Schilddrüse unter Chlorpromazinwirkung ihre Tätigkeit völlig einstelle. Man schloß dies aus histologischen Untersuchungen. Versuche mit J^{131} ergaben, daß auch die Jodbindung stark gehemmt werde. Später jedoch stellte sich heraus, daß das Chlorpromazin ohne Hypothermie nicht in der Lage ist, den Stoffwechsel beträchtlich zu senken. Anzeichen einer Hypothyreose stellten sich auch nach längerer Chlorpromazinmedikation nicht ein. Heute vertritt man allgemein die Auffassung, die Temperatursenkung bei der Hypothermie sei der dominierende Faktor in einer Verminderung der Schilddrüsenaktivität unter Chlorpromazingabe.

Anwendung des Chlorpromazins:

Von einer medikamentösen Operationsvorbereitung erwarten wir, daß sie folgendermaßen wirkt:

1. sedativ und hypnotisch
2. antihistaminisch und vagolytisch
3. antiemetisch.

Diese Forderungen erfüllt das Chlorpromazin in hervorragender Weise. Wollen wir aber den Stoffwechsel, wie bei einer Strumektomie eines Basedow-Patienten, merklich senken, muß die physikalische Unterkühlung zusätzlich angewandt werden. Die ist nur möglich, wenn vorher dem Körper die Möglichkeit zu einer kompensierenden Gegenregulation durch Kältezittern und Stoffwechselsteigerung genommen worden ist. Hier wird die vegetative Blockade wirksam. Allerdings erkaufen wir die Vorteile einer Chlorpromazinmedikation mit einigen Nachteilen, denen jedoch zu begegnen ist:

1. Häufig tritt eine Tachycardie auf, die wir mit Medikamenten, die eine Bradycardie bewirken, abwenden können. Es sind dies die hydrierten Mutterkornalkaloide oder das Reserpin, ein Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina*.
2. Einem plötzlichen Blutdruckabfall ist durch horizontale Lagerung, Aufstehverbot und Infusionen entgegenzuwirken.

Der Übersicht halber sollen nochmals Vor- und Nachteile gegenübergestellt werden:

Vorteile	Nachteile
Gleichmäßige vegetativ dämpfende Wirkung	Tachycardie
Zentral sedierende Wirkung	Verlangsamung der Darmperistaltik

Keine Atmungsdepression
 Antihistaminische und anti-
 allergische Wirkung
 Dämpfung der Stress-Reaktion
 (Blutdrucksenkung)

Die Nachteile gleicht man heute mit zwei Medikamenten aus, indem die Pheno-
 thiazine durch die Alkaloide Reserpin und Hydergin ergänzt oder ersetzt
 werden.

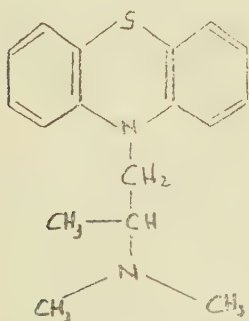
Übersicht der Vor- und Nachteile von Reserpin – Hydergin:

Vorteile	Nachteile
Bradycardie	Überwiegen des Vagotonus
Anregung der Darmperistaltik	Atmungsdepression
Zentral sedierende Wirkung	
Dämpfung der Stress-Reaktion (Blutdrucksenkung)	

Den drei Pharmaka Chlorpromazin, Reserpin und Hydergin ist eine Vermin-
 derung der Stressreaktion gemeinsam (SELYE).

Promethazin

Chemisch ist Promethazin das Hydrochlorid des N-2-Dimethylamino-2-methyl-
 äthyl-phenothiazins. Die bekanntesten Synonyma hierzu sind Atosil und Phe-
 nergan.



Promethazin

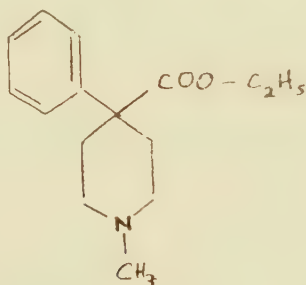
Es wurde ursprünglich 1946 als Antihistaminicum synthetisiert und zur Thera-
 pie allergischer Erkrankungen verwendet. LABORIT schlug Promethazin zu-
 nächst zur Prämedikation, dann zur sog. „anaesthésie potentialisée“ und
 schließlich als Bestandteil des „cocktail lytique“ zur Durchführung der künst-
 lichen Hypothermie vor.

Promethazin tritt unter den Phenothiazinderivaten durch seine zentralen Wir-
 kungen hervor. Es ist stark sedativ-hypnotisch, mittelstark antiemetisch und
 antikonvulsiv wirksam. Weiterhin ist es ein Parasympathicolyticum und ein
 sehr starkes Antihistaminicum. Der schläfrig gewordene Patient kann selbst

mittels schwacher Narkotica in einer genügend tiefen Narkose gehalten werden. Im Vergleich mit dem ihm verwandten Chlorpromazin ist es jedoch weniger stark wirksam, übertrifft dieses aber bedeutend an antihistaminischer Wirksamkeit.

Pethidin

Diese Substanz ist auch unter den Namen Dolantin, Demerol, Alodan, Meperidin u. a. bekannt. Vom chemischen Standpunkt aus betrachtet ist es ein 1-methyl-4-phenyl-piperidin-4-carboxylsäure-äthylester.



Pethidin

Pethidin ist ein bekanntes synthetisches Morphinersatzmittel. Es wirkt analgetisch, sedativ, spasmolytisch und schwach vagolytisch. Der Atmungsdepression und dem Brechreiz und Erbrechen wirken die eupnoischen und antiemetischen Effekte der Phenothiazinderivate entgegen, mit denen es oft gemeinsam verabfolgt wird. Der Blutdruck wird gering gesenkt und der orthostatische Kollaps gefördert.

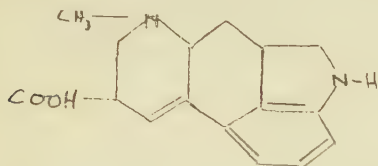
Gegenüberstellung der Wirkungskomponenten von:

	Chlor- promazin	Prome- thazin	Pethidin
sympatholytisch	*****	*	
parasympatholytisch	*	**	*
antikonvulsiv	*****	**	**
temperatursenkend	*****	*	
antiemetisch	*****	*	
blutdrucksenkend	**	*	
antihistaminisch	*	*****	

Hydargin

Dieses Pharmakon ist ein Gemisch aus den drei hydrierten Mutterkornalkaloiden Dihydroergokornin, Dihydroergokristin und Dihydroergokryptin. Chemisch

sind diese drei Substanzen auf das Grundskelett der Lysergsäure zurückzuführen. In den Alkaloiden der Ergotoxingruppe, zu der Ergokristin, Ergokryptin und Ergokornin zusammengefaßt werden, hängen an der genannten Lysergsäure amidartig verknüpft einige Polypeptide, so daß diese Mutterkornalkaloide den Proteiden nahestehen.



Lysergsäure

Vor allem sind es die zentralen Wirkungen des Hydergins, welche die moderne Anästhesie bewogen, dieses Medikament in Kombination mit einem Antihistaminicum und einem Narkoticum auf seine Eignung zur Erzeugung einer vegetativen Blockade zu prüfen. Hierbei kam es darauf an, es mit den Phenothiazinderivaten, insbesondere dem Chlorpromazin, zu vergleichen. Dabei wurde festgestellt, daß das Hydergin seine Wirkung gleichzeitig zentral, peripher und am Herzen ausübt.

Zentrale Wirkung: Durch eine direkte Beeinflussung des Vasomotorenzentrums senkt Hydergin den Gefäßtonus. Eine Gefäßerweiterung wird verstärkt durch Sensibilisierung der Gefäße für vasodilatatorische Reize. Die Blutdrucksenkung beeinträchtigt die Gehirndurchblutung nicht. Durch zentrale Hemmung der pressosensiblen Kreislaufreflexe wird eine die Blutdrucksenkung kompensierende Tachycardie und periphere Vasokonstriktion verhindert. Sollte diese Bradycardie sich als hinderlich erweisen, so kann man ihr durch Atropin begegnen.

Hydergin besitzt eine sedative Wirkung auf psychomotorische Zentren. Das zeigt sich vor allem in einer Verstärkung der Morphin- und Barbiturat-Wirkung.

Periphere Wirkung: Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin wird durch die hochmolekularen und hydrierten Mutterkornalkaloide gehemmt. Die Hemmwirkung greift direkt an den Rezeptoren der Zellen an und erstreckt sich auf alle durch Adrenalin und Noradrenalin ausgeübten Funktionen. Damit haben wir im Hydergin ein hervorragendes Sympatholyticum.

Gefäßwirkung: Die durch Kälte, Anstrengung, Nikotin und psychische Erregung veranlaßte Vasokonstriktion wird verhindert. Am Herzen hingegen werden die positiv inotropen Wirkungen des Adrenalins und dessen gefäßerweiternder Effekt nicht beeinflusst.

Die histamininhibitorische Wirkung des Hydergins ist nur gering.

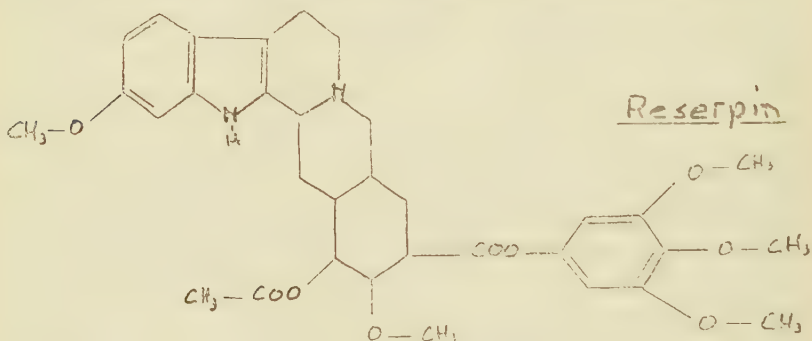
Wirkungen am Herzen: Hydergin ist durch den zentralen Angriffspunkt bradycard wirksam. Unter hypoxämischen Umständen wird die Toleranz des Herzmuskels gesteigert. Der Adrenalin-Effekt auf das Herz bleibt unbeeinflusst.

Wirkung auf den Grundumsatz: Die hydrierten Mutterkornalkaloide hemmen die adrenalinbedingte Erhöhung des Grundumsatzes und die Hyperglycämie und sind nicht imstande, eine Insulin-Hypoglycämie zu verstärken.

Heute glaubt man allgemein, mit dem Hydergin ein Pharmakon gefunden zu haben, dessen zentrale und periphere Eigenschaften eine ausreichende Neuroplegie zur Folge haben, und das geeignet ist, in Kombination mit einem Narkotikum und einem Antihistaminicum anstelle von Chlorpromazin das Vegetativum genügend zu blockieren. KOLB stellte hierzu fest, daß speziell bei erregten Basedow-Patienten die psychisch sedierende Wirkung des Hydergins nicht ausreiche und doch noch auf das Chlorpromazin zurückgegriffen werden müsse. Es sei allerdings ein bedeutsamer Vorteil, daß mit Hilfe der hydrierten Mutterkornalkaloide die Chlorpromazindosierung niedrig gehalten werden könne.

Reserpin

Ein weiterer Hauptvertreter unter den Neuroplegica ist das Reserpin, auch unter dem Namen „Serpasil“ bekannt. Es stellt ein basisches Alkaloid dar und zeigt keine chemische Verwandtschaft mit den Phenothiazinen. Reserpin bildet das Reinalkaloid aus *Rauwolfia serpentina* und ist seiner chemischen Zusammensetzung nach ein Tri-methoxy-benzoesäure-resersäure-methylester.



Zunächst wurde es wegen seiner blutdrucksenkenden Wirkung bei der Behandlung von Hypertonien verwandt. Später stellte QUEIROZ die sedierende Wirksamkeit fest. Das gab FREY die Veranlassung, es in die Medikation bei der künstlichen Hypothermie und zur Therapie von Hyperthyreosen einzubeziehen.

Das Reserpin wirkt zentral sedativ, mit einem Angriffspunkt an den vegetativen Zentren im Hypothalamus und sympatholytisch. Von besonderer Bedeutung ist die vegetative Ausgangslage. Daraus ergibt sich ein hypotensiver Effekt, eine Verminderung der Herzfrequenz und eine Miosis. Eine weitere Indikation zur Reserpin-Medikation stellen psychische Erregungszustände dar, wie sie auch beim Morbus Basedow vorliegen. In diesem Falle wirkt es als Neurolepticum. Eine Grundumsatzsenkung kann man ebenfalls feststellen.

Da aber eine Strumektomie eine Bradycardie, Verminderung des Grundumsatzes, Blutdrucksenkung und Neurolepsie fordert, ist das Reserpin hervorragend verwendbar. Auch postoperative Magen- und Darmatonien werden verhütet, während die Phenothiazine die Motorik des Verdauungstraktes hemmen. PLUMMER wies auf diesen Vorteil des Reserpins hin.

Lytische Mischungen

Aus dem bisher Dargelegten geht hervor, daß keines der geschilderten Medikamente alle gewünschten Wirkungen in sich vereinigt. Eine Medikation, bei der man eine Kombination verschiedener Pharmaka vornimmt, um damit gewisse unerwünschte Nebenwirkungen zu unterdrücken, müßte allein theoretisch gefolgert am günstigsten sein.

LABORIT gab ursprünglich eine „lytische Mischung“ an, bestehend aus:

1. Chlorpromazin
2. Promethazin
3. Pethidin

Bei der Operation einer Basedow-Struma ist aber die durch Chlorpromazin hervorgerufene Tachycardie besonders unerwünscht. Dies gab Veranlassung, nach anderen Substanzen zu suchen. CAHN, BENZER und GROSSCHEDEL führten an dessen Stelle das Hydergin ein. VEGHELYI aber berichtet, daß das Hydergin in der thyreotoxischen Krise nicht imstande sei, den Patienten genügend zu sedieren. Demnach war das Chlorpromazin doch nicht ganz zu entbehren, und eine Kombination von Hydergin und Chlorpromazin leistete bessere Dienste.

HAUMANN und VOSS wandten kein Hydergin an und schrieben über gute Erfolge an 176 Strumektomien. Sie benutzten den klassischen Cocktail aus Chlorpromazin, Promethazin und Pethidin. Ein Ansteigen der Pulsfrequenz beobachteten sie, doch stellten die Tachycardien nie eine ernste Belastung für das Herz dar. In drei, früher mehr als fraglich angesehenen Fällen operierten sie erfolgreich mit einer durch lytischen Cocktail potenzierten Narkose und unterkühlten zusätzlich physikalisch. Postoperativ verwandten sie bewußt nur das Megaphen und ließen die üblichen Bestandteile des Gemisches fort. Dazu berichteten sie, das Megaphen stelle in der Hauptsache ein Sympatholyticum dar, dagegen besitze das Promethazin eine ausgesprochen parasympholytische Wirkung. Als Operationsvorbereitung sei diese Ergänzung erwünscht, postoperativ jedoch versuche man durch eine Drosselung des Sympathicus mit Megaphen ein Überwiegen des Parasympathicus zu erreichen. Mit dieser Methode erlangten sie gute Erfolge an Basedow-Patienten.

VEGHELYI kommt zu dem Schluß, Chlorpromazin beeinflusse hyperthyreotische Zustände umso besser, je mehr die Stoffwechselerhöhung auf neurotischen Faktoren beruhe. Die rein psychische, auf emotioneller Grundlage entstandene Stoffwechselerhöhung werde bereits von einer kleinen Dosis Chlorpromazin auf den Normalwert gesenkt. Wenn aber die Stoffwechselerhöhung durch eine gesteigerte Schilddrüsenfunktion bedingt ist, ändere sich der Sauerstoffverbrauch nach einmaliger Chlorpromazingabe kaum. Bei höheren Gaben jedoch werde auch die thyreogene Stoffwechselsteigerung mäßig gesenkt, so daß es sich auch durch diese Eigenschaft — natürlich Plummerung nicht vergessen — zur Operationsvorbereitung eigne. Er beschreibt aber ebenfalls gute Ergebnisse eines mit Hydergin ergänzten Cocktails. Schließlich habe er den Eindruck gewonnen, ein durch Hydergin erweiterter Cocktail sei am günstigsten, Chlorpromazin sollte aber unbedingt angewendet werden.

FREY, KOLB und STOFFREGEN hingegen lassen bewußt das Chlorpromazin weg und verwenden an dessen Stelle nur das Hydergin, würden aber einer eventuellen Ergänzung des Cocktails mit Chlorpromazin zustimmen, falls die Umstände dies erforderten. Grundsätzlich aber verwenden sie ein Gemisch aus:

1. Hydergin
2. Promethazin
3. Pethidin

Erfolge der medikamentösen vegetativen Blockade

Zweifelloos ist die vegetative Blockade prae- und postoperativ in der Abwendung einer thyreotoxischen Krise erfolgreich gewesen. SCHEICHER schreibt über eine solche Krise prae operationem. Mit einem Cocktail aus Chlorpromazin, Promethazin und Pethidin versetzte er eine Patientin in einen tagelangen Dauerschlaf, aus dem sie beschwerdefrei erwachte. Die anschließende Operation verlief komplikationslos.

Beim Aufkommen der „pharmakologischen Hibernation“ hatte man den Eindruck, daß sich mit der praeoperativen neuroplegischen Therapie eine weitere Möglichkeit bot, einen hinreichend sicheren Vorbereitungserfolg selbst bei Patienten in zweifelhaftem Zustand zu erzielen. Das Wesentliche dieser neuartigen Methode war die allgemeine Dämpfung aller Abwehrreaktionen des Organismus, der Körper verharzt in einem Zustand des „verlangsamten Lebens“. Die Applikation der lytischen Gemische soll einschleichend erfolgen und post operationem langsam ausklingen, um nicht den erzielten Erfolg zunichte zu machen.

Die besten Ergebnisse einer vegetativen Blockade erlangte man jedoch erst dann, als zur medikamentösen Therapie eine zusätzliche physikalische Unterkühlung des Körpers kam. Die künstliche Hypothermie war bei Herz- und Gehirnoperationen schon länger angewandt worden. Als man sie schließlich für desolate Fälle thyreotoxischer Krise nutzte, waren die Ergebnisse sehr erstaunlich. Die Mortalitätsziffer der Basedow-Krise ging schlagartig auf fast 0 % zurück.

IV. DIE WIRKUNGSWEISE DER KÜNSTLICHEN HYPOTHERMIE

Geschichte: Im Jahre 1805 wies CURRIE auf den starken sedativen Effekt einer allgemeinen Unterkühlung hin. WALTER und SIMPSON beobachteten um die Jahrhundertwende, daß bei einer Unterkühlung unter 25° C keine Narkotica mehr nötig sind. Man konnte auch ein Schwinden der Reflexe feststellen. HAMILTON fand 1937 eine absteigende Paralyse des Zentralnervensystems, die während der Wiedererwärmung in der umgekehrten Reihenfolge verschwand. BARCROFT ließ sich in einem heroischen Selbstversuch unterkühlen (1939), bis er das Bewußtsein verlor. Er bestätigte, daß die höheren Gehirnzellen zuerst die Funktion aufgeben. In den Folgejahren erschienen zahlreiche Veröffentlichungen über Untersuchungen, die sich mit dem Problem der künstlichen Unterkühlung befaßten.

LABORIT und HUGUENARD (1952) stellten in einer Zusammenfassung der damaligen Kenntnisse in der Niederschrift „L'hibernation artificielle en chirurgie“ fest:

Durch die Ausschaltung schädlicher vegetativer Reflexe und Blockade der vegetativen Ganglien könne man den Menschen poikilotherm machen, so daß er die Umgebungstemperatur annehme. In diesem Zustand wäre es ihm möglich, über eine besonders kritische, vielleicht sonst letale Situation hinwegzukommen. Die Methode würde sich nicht nur für chirurgische Eingriffe eignen, sondern könne auch bei Hyperthermien angewandt werden. Die Ruhigstellung des vegetativen Systems und die allgemeine Abkühlung setzten den Grundumsatz bedeutend herab. Die Ganglienblockade verhindere eine Verteidigungsreaktion des Körpers gegen die Kälte. Auf diese Weise werde eine Art von „Dämmerleben“ erzielt. In diesem Zustand werde der Organismus gegen verschiedenerelei Aggression erfolgreich geschützt. Die kontrollierte Hypothermie stabilisiere man gewöhnlich zwischen 33 und 35° C. Sie könne über mehrere Tage fortgesetzt werden. Es sei besonders wichtig, einen Schüttelfrost zu vermeiden; dieser nämlich stelle eine Verteidigungsreaktion dar und bewiese, daß die Kälte ihre schädigende Wirkung beginne. Als chirurgische Indikationen geben die Verfasser Fälle an, in denen der schlechte Allgemeinzustand des Kranken oder das Ausmaß der Operation die Widerstandsfähigkeit des Patienten zu übersteigen drohen. Die Uniformität der Reaktionen gegen die verschiedenen Eingriffe scheine der neuen Methode ein noch in der Zukunft liegendes weites Anwendungsfeld zu erschließen. Anschließend bringen die Forscher einige Berichte über Erfolge bei Vergiftungsunfällen und Infektionen, die also den Rahmen chirurgischer Anwendung bereits überschreiten.

Anwendung der künstlichen Hypothermie

Das Hauptindikationsgebiet der Hypothermie stellen hyperpyretische und hypoxische Zustände dar. Sie kommen vorwiegend in der Chirurgie des Gehirns, Herzens und des Thoraxes vor. Auch im Rahmen der Operation einer Basedow-Struma kann eine künstliche Hypothermie nötig werden, wenn es gilt, eine thyreotoxische Krise zu vermeiden oder abzuwenden. Bei schlechtem Allgemeinzustand, der eine Anästhesie schwerlich überstehen würde, kann die Narkose mit Hilfe der Hypothermie flacher gehalten werden. Falls man größere Blutverluste bei einer Operation befürchten muß, die dem Befinden des Pa-

tienten sehr schaden würden, kann die künstliche Unterkühlung auch angewandt werden. Eine ebensolche Indikation wäre eine unaufschiebbare Operation bei hochgradiger Anämie.

Eine Übersicht von VEGHELYI soll die vielseitige Verwendbarkeit und die Erfolge der Hypothermie erläutern.

Schicksal von 450 Patienten, bei denen die künstliche Hypothermie in lebensgefährlichem Zustand begonnen wurde:

Diagnose	Zahl der Fälle	gest.	ge- heilt	Nachunter- suchung		
				ohne Folgen	mit Folgen	unbe- kannt
Hirnblutung	56	25	31	10	15	6
Geburtsschock	21	9	12	6	2	4
Schock, alle Formen	49	10	39	21	2	16
THYREOTOXISCHE KRISE	14	4	10	8	—	2
Status asthmaticus	7	1	6	4	—	2
akute Infektionskrankheiten	32	11	21	11	3	7
Sepsis	21	3	18	13	—	5
Pneumonie	49	15	34	26	2	6
Peritonitis, Ileus	18	4	14	13	—	1
Tetanus	19	9	10	8	1	1
Meningitis	49	10	39	19	8	12
Encephalitis	87	46	41	13	20	8
Waterhouse-Friderichsen Syndrom	6	—	6	6	—	—
Andere Fälle	22	15	7	6	—	1
Insgesamt	450	162	288	164	53	71

(Aus VEGHELYI, „Die künstliche Hibernation“)

Technik der Hypothermie

Die Unterkühlung besteht immer aus den folgenden Phasen, unabhängig davon, zu welchem Zweck sie angewendet werden soll:

1. Anästhesie
2. Ausschaltung der Gegenregulation
3. Abkühlung
4. Aufrechterhaltung der Unterkühlung
5. Wiedererwärmung

Anästhesie:

Um eine Unterkühlung vorzunehmen, bedarf es theoretisch nicht einer Ausschaltung des Kälteempfindens oder einer Narkose. Unterhalb der Temperatur von 28 °C ist der Körper allein durch die Kälte anästhesiert. Praktisch wird man aber die medikamentöse Narkose vor Beginn der Unterkühlung nie unterlassen, da die Kälte

1. sehr starke Schmerzen und
2. ein starkes Muskelzittern hervorruft.

Der Sauerstoffverbrauch des Organismus stieg bedeutend an, und der Körper würde alle Kräfte mobilisieren, um diesem Stress zu begegnen. Die Anästhesie wurde früher mit Äther-Lachgas-O₂ vorgenommen; heute verwendet man vorwiegend Halothan-Lachgas-Sauerstoff.

Ausschaltung der Kältereaktion:

Eines der wichtigsten Momente des Hypothermie-Verfahrens ist es, die Abwehr des Körpers gegen die Unterkühlung zu verhindern, indem man die Thermoregulation hemmt. Ohne diesen Eingriff würde der Organismus im Kampf gegen die Abkühlung durch hohe Energieverluste schließlich an Erschöpfung zugrunde gehen.

Zur Verhinderung der Kältere regulation bieten sich uns folgende Möglichkeiten:

1. Narkose
2. Curarisierung
3. medikamentöse Beeinflussung

ad 1)

Schon eine oberflächliche Narkose begünstigt die Abkühlung des Körpers, doch die vollständige Unterdrückung jeder Kältereaktion erfordert eine normal tiefe Anästhesie; sie wird mit Pentothal eingeleitet und mit Äther oder Halothan-Lachgas fortgesetzt. Diese Mittel haben die Eigenschaft, daß sie die periphere Strombahn öffnen. Durch diese Vasodilatation kann man dem Körper bei Oberflächenkühlung leichter Wärme entziehen.

ad 2)

Jedes zur Hemmung der Muskelbewegung geeignete curareartig wirkende Mittel entspricht dem Zweck vollkommen. Bei richtiger Dosierung eines zuverlässigen Präparates ist die Curarisierung praktisch gefahrlos und hat zudem den Vorteil, daß nur soviel Narkoticum gegeben zu werden braucht, wie zur Behebung der Kälteempfindung nötig ist. VEGHELYI hält allerdings die Verwendung von Curare zu diesem Zweck für überholt und ist der Meinung, die Unterkühlung ließe sich leichter mit der Gabe von Chlorpromazin oder Hydergin herbeiführen; das Curare hält er nur für ein Adjuvans.

ad 3)

Die moderne Pharmakologie kennt eine Menge von Verbindungen, die eine Temperatursenkung zur Folge haben. Die bekanntesten sind das Anilin, die Pyrazolonderivate und die Salizylverbindungen. Sie wirken aber für unsere Zwecke nur in großen Mengen intensiv genug, so daß toxische Nebenwirkungen auftreten können. Das Harmin, ein Alkaloid, ist in der Lage, die Thermoregulation fast selektiv auszuschalten. Dieses wäre ein hervorragendes Mittel, wenn man es von seinen sehr stark toxischen Nebenwirkungen befreien könnte. Darum verzichtet man auf diese Pharmaka, seit sie durch das Chlorpromazin entbehrlich wurden.

Neben seinen anderen Eigenschaften vermag Chlorpromazin eine unerwünschte Gegenregulation in Dosen von 1 mg/kg KG wirksam herabzusetzen. Bald aber ergänzte man die Wirkung des Chlorpromazins durch Kombination mit den Präparaten Promethazin und Pethidin.

Unterkühlung:

Um eine Senkung der Körpertemperatur zu erreichen, muß man dem Organismus mehr Wärme entziehen, als dieser produziert. Wollte man das ohne Lähmung der Thermoregulation erzielen, wäre das Sechsfache der Energie zu entziehen, als dem Grundstoffwechsel entspräche. Es wurde festgestellt, daß der Energieumsatz des Körpers bei nicht behinderter, maximaler Abwehr die sechsfache Höhe des Ausgangswertes erreichen kann.

Nach Ausschaltung der Kältereaktion genügt aber bereits ein Wärmeentzug, der einem Bruchteil des Grundumsatzes entspricht. Der Sauerstoffverbrauch eines unter Chlorpromazin (ebenso wie unter Narkose- und Curarewirkung) stehenden Organismus liegt unterhalb der Ruheschwelle. Ein Wärmeentzug läßt sich mit folgenden Maßnahmen durchführen:

1. im kalten Bad
2. mit nassen Umschlägen (Alkohol-Wasser)
3. mittels Eiskühlung (Eisbeutel)
4. mit spezieller Kühlvorrichtung (Kühlmatten)
5. durch Kühlung des zirkulierenden Blutes (extrakorporaler Kreislauf mit Heatexchanger)
6. mit kalter Luft
7. mit rektalen Eiswassereinläufen

Das Ziel der Verlangsamung der Oxydationsprozesse des Organismus ist erreicht, wenn:

der Sauerstoffverbrauch um 30 — 60 % abgenommen hat,
die Schwelle der elektrischen Erregbarkeit seiner Skelettmuskulatur auf 2 mA erhöht ist,
die Körpertemperatur zwischen 30 — 35 °C liegt (hier sind einige Verfasser unterschiedlicher Meinung),
der Blutdruck etwa 90 mmHg systolisch beträgt,
die Pulsfrequenz bei 60 — 75/min liegt,
die Atmung in großen Amplituden, doch mit niedriger Frequenz stattfindet (8 — 12/min),
in Blut und Harn Kalium und Stickstoff nicht mehr nachweisbar sind,
der Natriumspiegel im Blut aber unverändert geblieben ist,
eine schwache Alkalose vorliegt,
der Blutzuckerwert etwas höher als normal ist,
die Anzahl der Eosinophilen sich nicht geändert hat,
eine geringe Leukozytose besteht,
die Blutgerinnungszeit etwas verlängert ist
und schließlich die Diurese gering eingeschränkt ist.

Der Patient muß zwar bewußtlos, doch leicht zu erwecken sein und darf keinerlei Schmerzen verspüren. Zugleich sollen die Muskeln so stark relaxiert sein, als ob er noch unter Curarewirkung stünde.

Der hypothermierte Organismus

Blutdruck:

Der Blutdruck steigt während der Kältereaktion und sinkt mit dem Temperaturabfall immer rascher. Unter der kritischen Temperatur zwischen 25 — 28° C fällt der Blutdruck steil bis auf syst. 65 mmHg. Wird die Kältereaktion der Musku-

latur durch Curarisierung oder durch Lähmung der Wärmeregulation ausgeschaltet, dann bleibt die anfängliche Blutdruckerhöhung aus. Der Blutdruck sinkt allmählich und erreicht die erwähnten Werte bei 28° C. Unter dieser Temperatur ist er nicht mehr von der Lähmung der Thermoregulation abhängig. Der Venendruck steigt in der Unterkühlung etwas an und fällt bei Wiedererwärmung auf den Ausgangswert ab. In tiefer Hypothermie zwischen 27 und 21° C ist der venöse Druck wieder normal, wenn nicht eine künstliche Beatmung vorgenommen werden muß (Abb. 2).

Sauerstoffverbrauch :

Während der Kältereaktion steigt der Sauerstoffverbrauch im allgemeinen um 200 bis 300 % an und erreicht in Einzelfällen das Sechsfache des Grundumsatzes. Bei 32° C verringert er sich bereits, beträgt aber bei 30° C noch 40 bis 50 % mehr als der Ausgangswert, wenn keine vegetative Blockade vorgenommen wurde. In Unterkühlung unter die kritische Temperatur (28° C) erfolgt eine steile Stoffwechselsenkung, teils infolge Lähmung der Thermoregulation, teils wegen einer stark verringerten Aktivität der Oxydationsprozesse (Abb. 3). In vegetativer Blockade, also ohne Kältereaktion, vermindert sich der Sauerstoffverbrauch etwa proportional zur Temperatursenkung, unabhängig davon, ob die Abwehr gegen die Unterkühlung durch Curarisierung oder durch Hemmung des Thermoregulationszentrums verhindert wird. Die Zusammenhänge zwischen Sauerstoffverbrauch und Körpertemperatur im Organismus mit unbeeinflusster Thermoregulation bzw. nach deren Lähmung sind aus der Abbildung zu ersehen (Abb. 3).

Energieumsatz :

Normalerweise ist der Kreislauf in der Lage, den verringerten Sauerstoffbedarf der unterkühlten Gewebe zu decken, solange der erforderliche Perfusionsdruck nicht unterschritten ist. Daher macht die Aufrechterhaltung des Energieumsatzes bei der jeweiligen Körpertemperatur keine Schwierigkeiten. Bedeutungsvoll ist, daß die Energiereserven während einer Kältereaktion nicht völlig aufgebraucht worden sind. Wenn der Organismus auf den Kältereiz antwortet, kommt es durch Adrenalinwirkung zu einem gesteigerten Glycogenabbau und zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Hält die Kälteeinwirkung längere Zeit an, steht bald nicht mehr genügend Glycogen zur Verfügung, der Blutzuckerspiegel fällt beträchtlich, und der Organismus geht an Erschöpfung zugrunde. Wird die Kältereaktion ausgeschaltet, hängt die Geschwindigkeit der Abkühlung von mehreren Faktoren ab. Neben dem Ernährungszustand, dem Verhältnis Masse : Körperoberfläche, der Belastungsfähigkeit des Kreislaufes und der peripheren Vasodilatation spielt die Nebennierenrindenfunktion eine wesentliche Rolle. Je weniger leistungsfähig dieses Organ ist, umso schneller gelingt es, die Stoffwechselprozesse zu drosseln.

A t m u n g :

Das Atemvolumen erhöht sich während der Kältereaktion weit stärker, als es der vermehrte Sauerstoffverbrauch erfordern würde. Diese Steigerung beträgt im allgemeinen das Mehrfache des Ausgangswertes. Sinkt die Temperatur allmählich tiefer, nimmt die Erregbarkeit des Atemzentrums ab, und die Spontanatmung wird verringert. Die Acidose nimmt kontinuierlich zu, bis sie schließlich mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist. Die Atmungstätigkeit des Erwachsenen kommt bei 28 bis 25° C zum Stillstand.

Ohne die Kältereaktion im Zustand der vegetativen Blockade vermindert sich das Atemvolumen im Verhältnis zur Temperatursenkung. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß in tiefer Hypothermie die künstliche Beatmung unbedingt durchzuführen ist.

Auch in diesem Zusammenhang konnte man ermitteln, daß Chlorpromazin bzw. der dieses Pharmakon enthaltende Cocktail am besten geeignet sei, die er-

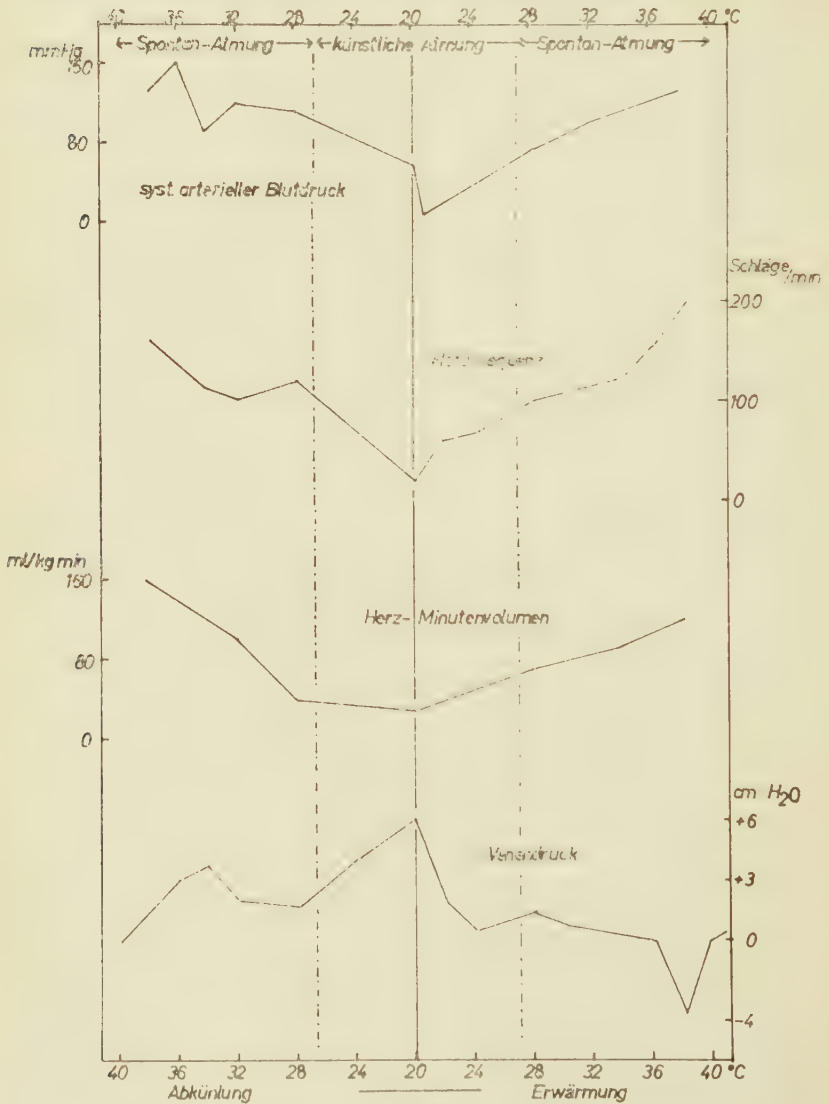


Abb.2. Kreislaufverhalten bei künstlicher Hypothermie (Hund)

forderliche Lähmung der Thermoregulation herbeizuführen. Die Erfahrung hat gelehrt, daß es in Übereinstimmung mit theoretischen Überlegungen, viel richtiger sei, die Unterkühlung des Patienten mit einer vorhergehenden medikamentösen vegetativen Blockade vorzunehmen, als die Hypothermie ohne potenzierte Narkose durchzuführen.

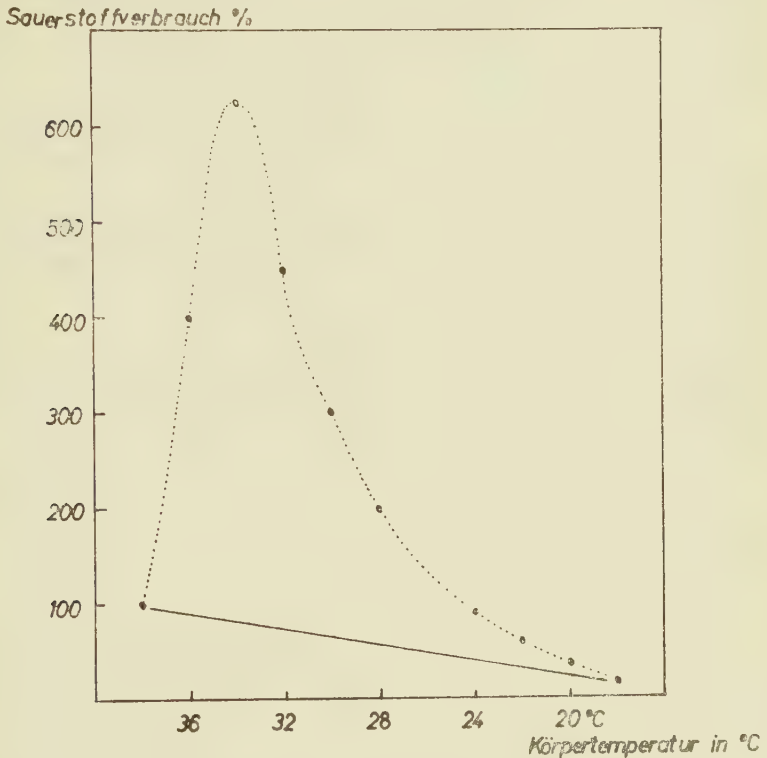


Abb.3. Sauerstoffverbrauch bei Veränderung der Körpertemperatur

- bei intakter Thermoregulation
- nach Lähmung der Thermoregulation in tiefer Äthernarkose und Curarisierung

Abb. aus VEGHELYI: „Die künstliche Hibernation“

Endokrine Drüsen:

Unter den endokrinen Drüsen ist das Verhalten der Nebenniere und der Schilddrüse besonders wichtig. Die Unterkühlung des Thermoregulationsmechanismus bedeutet unzweifelhaft eine starke Stresswirkung, wie sie im sonstigen Leben des Organismus kaum vorkommt.

Durch die Hemmung der Thermoregulation wird die Drosselung der gesteigerten Nebennierenrindenfunktion noch nicht gewährleistet. Zwar ruht in diesem Falle die Funktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems, aber die lokal auf die Nebenniere wirkende Kälte genügt allein zur gleichen verstärkten Mobilisierung der Rindenhormone, wie sie bei der Hypothermie des ganzen Körpers erfolgt. Der Stress bleibt nur aus, wenn die Abwehr der Unterkühlung mit einem Medikament gehemmt wird, das zugleich eine Erhöhung der Nebennierenrindenfunktion verhindert. Diese Wirkung ist ein bedeutender Vorteil einer Unterkühlung, die unter Chlorpromazin, Hydergin oder eines Cocktails mit diesen Substanzen durchgeführt wird.

Die Funktionsänderung der Schilddrüse bei einer Abkühlung des Körpers ergibt sich teils aus der Rolle dieser Drüse in der Wärmeproduktion und ihrer Regulation, teils aus den bisher gemachten Angaben. Schon zu Anfang des Jahrhunderts war bekannt, daß die Unterkühlung eine erhöhte Schilddrüsen-tätigkeit bewirke. Die gesteigerte Funktion hält nur solange an, als die Temperatur des Organismus nicht die poikilotherme Schwelle (33°C) überschritten hat. Die Richtigkeit dieser Beobachtungen wurde aufgrund der Aufnahme von J^{131} durch die Schilddrüse bestätigt.

Die Jodaufnahme der Schilddrüse eines hypothermierten Organismus hängt weder vom Ausmaß der Adrenalinsekretion noch von der Abgabe des thyreotropen Hormons (TTH) ab. Der Prozeß ließe sich in Analogie zur Steigerung der Nebennierenrindenfunktion damit erklären, daß auch die Funktion der exstirpierten Schilddrüse durch die Kälte stimuliert wird.

Die gesteigerte inkretorische Tätigkeit der Schilddrüse ist als Stressreaktion zu deuten. Die Grundumsatzsteigerung tritt jedoch nicht ein, wenn sich der Organismus in vegetativer Blockade oder künstlicher Hypothermie befindet.

Aufrechterhaltung der Hypothermie:

Hierzu sind die Methoden, die auf einer Abkühlung des zirkulierenden Blutes oder Eintauchen in kaltes Wasser beruhen, weniger geeignet. Dagegen ist jedes Verfahren der oberflächlichen Kühlung zu empfehlen. Der Wärmeentzug muß natürlich so geregelt werden, daß keine weitere, unerwünschte Abkühlung des Körpers stattfindet. Der Patient soll flach und ohne Decke liegen. Man sorgt dafür, daß er frei atmen kann. Enthalten die Atmungsorgane Sekret, so ist es von Zeit zu Zeit mit einem entsprechenden Gerät abzusaugen. Mund und Augen müssen feucht gehalten werden.

Auf die Haut ist sehr sorgsam zu achten. Oft entsteht während langer Bewußtlosigkeit ein Decubitus. Hier hat sich eine Antidecubitus-Matratze bewährt.

Für regelmäßige Harnentleerung muß gesorgt werden. Erfolgt sie nicht spontan, so ist die Blase täglich 3 – 4 mal mit einem Katheter zu entleeren.

Der hypothermierte Kranke hat im allgemeinen keinen Stuhlgang. Trotzdem soll der Darm täglich mit einem hohen Einlauf gereinigt werden. Wegen der Paralyse des Darmes ist der Leib oft stark gebläht. Diese Unannehmlichkeit, die besonders bei der Wiedererwärmung zu beachten ist, behebt man mittels Prostigmin.

Der Zustand des Kranken ist ständig aufmerksam zu beobachten. Veränderungen der Herz-tätigkeit, Atmung und Temperatur sind kontinuierlich zu registrieren. Der Kreislaufzustand wird mittels Elektrokardiograph und Blutdruckmeß-

gerät überwacht. Atemvolumen und Atmungsfrequenz sind laufend zu ermitteln. Die Sauerstoffsättigung des Blutes wird mit dem Oxymeter festgestellt. Die Körpertemperatur soll mit dem rektal eingeführten Thermoelementthermometer kontinuierlich aufgezeichnet werden.

Die endexpiratorische CO_2 -Konzentration wird mit dem URAS*) laufend registriert.

Wertvolle Hilfe leisten auch ein automatischer Blutdruckmesser und vor allem der Cardiotachymeter. Doch alle Apparaturen entbinden nicht von der ununterbrochenen aufmerksamen Beobachtung des Allgemeinzustandes. Geringste Veränderungen sind für die Modalitäten der Therapie ausschlaggebend.

Wiedererwärmung:

Den unterkühlten Körper darf man nach allgemeiner Auffassung nur sehr langsam wiedererwärmen. Diese Ansicht beruht auf der alten Annahme, bei schneller Erwärmung werde der Kreislauf infolge Erweiterung peripherer Gefäße insuffizient, und es käme zu Gewebstnekrosen. Letzteres trifft aber nur bei Erfrierungen zu. Eine Kreislaufinsuffizienz konnte experimentell nicht bewiesen werden. Im Falle rascher Erwärmung erhöht sich bei einer geringen Blutdrucksteigerung höchstens der periphere Tonus. Man steht daher heute allgemein auf dem Standpunkt, aus chirurgischer Hypothermie müsse der Organismus bis 33°C so schnell wie möglich erwärmt werden. Entsprechend dieser Methode ging man auch nach den ersten erfolgreichen intracardialen Operationen am Menschen vor. Als eines der Hauptargumente für die rasche Erwärmung gilt, daß nach Abklingen der medikamentösen oder Narkose- und Curarewirkung der Anstieg der Körpertemperatur über die Poikilothermieschwelle eine starke Kältereaktion hervorruft, die so lange anhält, bis die normale Temperatur erreicht ist. Von 33°C an darf die Erwärmung nur langsam erfolgen, oder man läßt den Organismus seine normale Körpertemperatur aus eigener Kraft wiedererlangen.

Nach eigenen Versuchen bestätigt VEGHELYI, daß die rasche Erwärmung in genügend tiefer Narkose eine günstigere Wirkung als die langsame besitze. Besonders wichtig sei hierbei, daß die Narkose ausreichend tief gehalten werde, um noch während der Erwärmung die Thermoregulation vollkommen zu lähmen.

Anders ist es, wenn die Hypothermie unter dem Schutz einer medikamentösen vegetativen Blockade durchgeführt wird. In diesem Falle ist die Unterbrechung der Narkose nicht nötig. Da die plötzliche Erwärmung des unter der Wirkung von Chlorpromazin bzw. des lytischen Gemisches stehenden Patienten einen unerwünschten Stress darstellt, darf der unterkühlte Organismus nur langsam wiedererwärmt werden.

*) Ultrarot-Absorptions-Spektograph

V. VERLAUF DER HYPERTHYREOSEN IN VEGETATIVER BLOCKADE (Literatur-Beobachtungen)

Unter den Indikationen zur vegetativen Blockade auf medikamentöser Basis oder durch Hypothermie, nimmt die Operationsvorbereitung hyperthyreotischer Patienten bzw. die Behandlung einer prae- oder postoperativen thyreotoxischen Krise einen ganz besonderen Platz ein.

Es besteht kein Zweifel, daß ein leichter hyperthyreotischer Zustand ohne Operation mit Chlorpromazin günstig beeinflußt werden kann. Der Erfolg ist umso besser, je mehr die Stoffwechselerhöhung auf neurotischer Basis beruht. Eine rein psychogene, auf emotioneller Grundlage entstandene Stoffwechselsteigerung läßt sich bereits durch eine geringe Chlorpromazindosis auf den Normalwert senken. Beruht aber die Stoffwechselsteigerung auf einer erhöhten Schilddrüsenaktivität, verändert sich der Sauerstoffverbrauch durch einmalige Chlorpromazingabe kaum. Höhere Gaben, eine Zeitlang verabfolgt, senken die thyreogen gesteigerte Stoffwechselaktivität etwas stärker. Damit ist dieses Pharmakon, wenn man seine tranquillisierende Eigenschaft ebenfalls berücksichtigt, zur Operationsvorbereitung gut geeignet. Natürlich ist auch hier die Vorbehandlung mit Lugol'scher Lösung nicht zu unterlassen.

In manchen Fällen benötigt man sowohl vor dem Eingriff als auch während der Operation mehr Cocktail als gewöhnlich. Eine Ergänzung des „lytischen Gemisches“ erzielt dann ein viel besseres Resultat als eine einfache Dosiserhöhung.

Hydergin ist hier das Mittel der Wahl. Oft hat man den Eindruck, als wirke sich ein durch Hydergin ergänzter Cocktail bei einer Hyperthyreose am besten aus. Jedoch soll das Chlorpromazin nicht kritiklos weggelassen werden. Die mit einer Hyperthyreose verbundene Unruhe wird hauptsächlich von Chlorpromazin gebessert. Ebenso ist unbedingt nötig, die vegetative Blockade postoperativ für mindestens 48 Stunden fortzusetzen, auch wenn der Zustand des Patienten zufriedenstellend sein mag.

In manchen Fällen ist das Befinden des Kranken so schlecht, daß mit einer postoperativen thyreotoxischen Krise zu rechnen ist. Hier erscheint es von Anfang an zweckmäßig, die medikamentöse Vorbereitung mit einer physikalischen Herabsetzung der Körpertemperatur zu kombinieren. Das ist besonders dann angebracht, wenn die Stoffwechselaktivität durch die vorbereitende Kur der „Plummerung“ nicht genügend gesenkt werden konnte. Dasselbe gilt auch dann, wenn der Grundumsatz infolge einer Verzögerung oder Unterbrechung der Vorbereitung aus irgendwelchen Gründen wieder steigt, und die Operation als einzige Möglichkeit zur Rettung des Patienten dringend indiziert ist.

Nach entsprechender Vorbereitung ist die Schilddrüsenoperation meistens erfolgreich. Auch HAUMANN und VOSS sind dieser Ansicht. Sie stellen nach 176 Strumektomien fest, die Potenzierung mit dem klassischen Cocktail sichere stets den ungestörten Verlauf der Operation und ermögliche eine komplikationslose Narkose mit sehr geringer Barbituratmenge.

Den besten Eindruck von dem Erfolg dieses Vorgehens gewinnt man aus einer Statistik von KOLB. An der Heidelberger Klinik wurden die Resektionen von Basedow-Strumen seit 1953 in potenziertem Narkose, vegetativer Blockade und künstlicher Hypothermie vorgenommen.

Zeitraum	Anzahl	Anästhesie	Thyreotox. Krise		Davon gest.		Gesamt mortalität		Bemerkungen
			Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	
1946-1952 ohne vegetative Blockade	66	25 Lokalanästhesien, 41 allgemeine An- ästhesien, davon 18 Intubationen	8	12	5	7,5	6	9,1	1 Todesfall nach Mediastinal- hämatom, Mediastinitis und Pneumonie 31 Tage post ope- rationem
1953-1955 mit vegetativer Blockade	40	alle intubiert Narkose: Barbiturat, N ₂ O, Methyleurarin	5	12,5	0	0	0	0	17 vegetative Blockaden, 7 zusätzliche Hypothermien
Total	106		13	12,3	5	4,7	6	5,7	

Abb. 4: in der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg operierte
Basedow-Strumen 1946-1955

Abb. aus KOLB, Langenbeck's Archiv, 285, 1, 1957

Hierzu gab der gute Erfolg, den FREY bei der Behandlung einer schwersten thyreotoxischen Krise innerhalb einer Basedow-Psychose erzielte, den Anlaß. Der günstige Ausgang dieses für damalige Verhältnisse infausten Falles war der Grund, daß die neuroplegische Therapie zur Vermeidung und Abwendung thyreotoxischer Krisen wie zur Narkoseunterstützung bei Basedow-Strumektomien eingeführt wurde. Eine kurze Übersicht verdeutlicht die damals erzielten Resultate (Abb. 4).

In den zehn Jahren von 1946 bis 1955 wurden an der Heidelberger Universitätsklinik 106 Basedow-Strumen operativ behandelt. Auf die Jahre 1946 — 1952 entfallen hiervon, also vor Einführung der neuroplegischen Therapie, 66 Fälle und 40 auf die Jahre 1953 — 1955. Jeder einzelne Patient wurde in üblicher Weise mit Lugol'scher Lösung und Sedativa zur Operation vorbereitet. Von den Fällen der 1. Gruppe (1946 — 1952) trat achtmal, d. h. in 12 % der Fälle, postoperativ eine thyreotoxische Krise auf. Fünf dieser Fälle kamen ad exitum (7,6 %) bei einer Gesamtmortalität von 6 Fällen (9,1 %). In 10 weiteren Fällen, also 15,2 %, war postoperativ eine verstärkte thyreotoxische Reaktion mit Ansteigen der Pulsfrequenz über 120/min zu beobachten.

Die 40 Fälle der 2. Gruppe (1953 — 1955) wurden in Barbiturat-Curare-Lachgas-Sauerstoffnarkose bei endotrachealer Intubation operiert. Siebzehnmal, d. h. bei 42 % wurde die Narkose mit Phenothiazinen potenziert und postoperativ eine vegetative Blockade aufrechterhalten. Bei 7 Patienten (17,5 %) wandte man zuzüglich die künstliche Hypothermie an. Fünf thyreotoxische Krisen wurden beobachtet; von diesen wurde eine präoperativ abgewendet, die vier übrigen traten postoperativ auf. Keiner dieser Patienten kam ad exitum. Also eine Gesamtmortalität von 0 % (Abb. 4). In den Jahren 1954 und 1955 wurden in acht Fällen neben den Phenothiazinen auch Reserpin und Hydergin angewendet.

BROGLI und JOERGENSEN sind ebenfalls auf Grund von vier Fällen der Ansicht, daß die postoperative Aufrechterhaltung der Hypothermie und der vegetativen Blockade in der Bekämpfung einer eventuellen thyreotoxischen Krise angebracht sind.

Todesfälle trotz vegetativer Blockade

Zwei von VEGHELYI geschilderte, letal ausgegangene Fälle thyreotoxischer Krise will ich an den Anfang der Schilderung erfolgreich behandelter Krisen stellen, da die Erörterung unrichtigen Vorgehens und die Kritik daran einprägsamer sind als die Darlegung komplikationsloser Verläufe.

Fall 1: P. A., männlich, 42 J., Hyperthyreose internistisch behandelt. Einen Monat nach Entlassung nahmen die Beschwerden bedeutend zu. Unter Chlorpromazin entwickelten sich die Erscheinungen innerhalb zweier Wochen zurück. Wegen Grundumsatzsteigerung von nur 10 % wurde das Medikament abgesetzt. Nach zweiwöchiger Pause Rückkehr der Beschwerden, nun aber viel ernster als vorher. Der Patient wurde in die chirurgische Abteilung aufgenommen und nach Plummer vorbereitet. Wegen äußerer Ereignisse bestand am Operationstag keine Möglichkeit zu einem Eingriff. Da sich aber das Krankheitsbild gebessert hatte, setzte man die Therapie in konservativer Weise mit Sedativa (Brom und Phenobarbital) fort, ohne weiterhin Jod zu geben. Zwei Wochen lang blieb der Zustand fast unverändert,

aber am Anfang der dritten Woche trat binnen zweier Tage eine thyreotoxische Krise mit den klassischen Zeichen des Krankheitsbildes auf. Man verabfolgte wiederum Chlorpromazin i. m. und per os in einer Tagesmenge von 3 mg/kg KG. Trotzdem kam es zur vollen Entwicklung der Krise. Das hohe Fieber und der stürmische Kreislauf waren jetzt auch mit massiven Cocktailgaben und künstlicher Hypothermie nicht mehr zu normalisieren. Als letzter Versuch sollte die Operation vorgenommen werden. Nach kurzer Potenzierung gelangte man in schwacher Äther-Narkose nur bis zur Isolierung der Schilddrüse: Mors in tabula.

Dieser Fall soll nachfolgend diskutiert werden. Der Patient wurde mit Lugol'scher Lösung behandelt. Die Einstellung der Jodbehandlung war falsch. Die Operation hätte nun in jedem Falle folgen sollen. Die Besserung des Zustandes des Patienten war trügerisch; auch die Chlorpromazin-Medikation wurde abgesetzt. Als dann die Krise ausbrach, war es für eine neu einsetzende Chlorpromazin- und Cocktailbehandlung zu spät. Der letale Verlauf der thyreotoxischen Krise war nicht mehr abzuwenden, obwohl die Hyperthyreose ursprünglich wirksam kompensiert worden war.

Fall 2: N. N., Frau von 43 Jahren.

Schwere Hyperthyreose mit den klassischen Symptomen: Tremor, Puls 145/min, Struma, GU + 60%. Die Operationsvorbereitung erfolgte mit Jod, Chlorpromazin und Rauwolfia-Präparaten. Die Operation verlief komplikationslos. Anschließend wurde die vegetative Blockade nicht fortgesetzt. Vom Nachmittag des Operationstages bis zum nächsten Morgen stieg der Puls auf 180/min. Nun setzte man die präoperative Medikation fort. Am Nachmittag verlor die Patientin das Bewußtsein, ein schweres Lungenödem setzte ein.

Mit ziemlich niedrigen Cocktailgaben leitete man eine vegetative Blockade ein, wobei man eine durch Hydergin verstärkte Mischung gab. Die Temperatur lag bei 40,0° C und sank nicht. Darum unterkühlte man die Patientin. Schon am Abend war die Frau normotherm, Puls 100/min.

Am folgenden Tage befand sich die Patientin bei unveränderter Behandlung vollkommen im Gleichgewicht und bei Bewußtsein. Ebenso verlief der 3. Tag, so daß die veg. Blockade aufgehoben werden sollte. Bei einem Versuch aber kam es zu heftigen Reaktionen, weshalb eine mäßige Hypothermie und die Gabe der bewährten Mittel fortgesetzt wurde. Auch am 4. Tage war der Zustand bis zum Nachmittag ganz normal, bis Temperatur und Puls bei einem zu plötzlich durchgeführten Erwärmungsversuch rasch anstiegen. Man begann schnell zu unterkühlen, worauf ein Schüttelfrost auftrat und die Kranke in wenigen Minuten ad exitum kam.

In diesem Falle wurden vegetative Blockade und Hypothermie zu spät eingeleitet und zu früh und mit nicht genügender Sorgfalt aufgehoben.

Erfolgreiche vegetative Blockade bei thyreotoxischer Krise

Anschließend sollen vier Fälle thyreotoxischer Krise geschildert werden, die unter der früheren Behandlung mit großer Wahrscheinlichkeit tödlich ausgegan-

gen wären. Nur der modernen Therapie des Basedow-Comas ist es zu verdanken, daß diesen Patienten das Leben erhalten werden konnte. Beschrieben wurden diese Fälle von KOLB, HUNTER und STOFFREGEN.

Fall 1: 48 Jahre alte Patientin mit mittelschweren Symptomen eines Morbus Basedow. Am Tage nach einer gynäkologischen Operation verfiel die Patientin in eine Thyreotoxikose, die sich trotz Jod, Sedativa und Thyreostatica kontinuierlich verschlimmerte. 14 Tage post operationem hatte sich das Vollbild einer Basedow-Psychose herausgebildet. Von Tag zu Tag nahm die Psychose schlimmere Ausmaße an. Nach vier Wochen zwang der Zustand zu einem Eingriff. In dieser verzweifelten Situation wurde eine Therapie mit Neuroplegia eingeleitet, später sollte eine Strumektomie vorgenommen werden. Sieben Tage lang wurde eine vegetative Blockade mit hohen Dosen einer lytischen Mischung durchgeführt. Die Patientin beruhigte sich nur wenig. Die Tachycardie machte zusätzlich Procainamid und Barbiturate erforderlich. Nun erst sank die Pulsfrequenz auf 120/min. Am 8. Tage der vegetativen Blockade wurde eine künstliche Hypothermie eingeleitet. Im Verlauf sank die Pulsfrequenz auf 110/min, auch der Blutdruck fiel von ursprünglich 190/100 auf 125/70 mmHg. Die Temperatur war 36,8° C. Die Operation verlief komplikationslos. Die Hypothermie wurde postoperativ sechs Tage lang fortgeführt. Am dritten Tage post operationem konnte die Dosierung der lytischen Mischung verringert werden. Während der folgenden Tage wurden die Medikamente immer mehr reduziert, ohne daß die Patientin aus dem tiefen Schlaf, in dem sie seit der Operation lag, erwachte. Erst am 7. Tage, nachdem die Medikation vollkommen eingestellt worden war, erwachte sie vollkommen. Vier Wochen post operationem wurde sie gesund entlassen.

Fall 2: 27 Jahre alter Patient mit einer hochgradigen Thyreotoxikose. Da er vor der Operation auf die Plummerung nicht ansprach, war er äußerst unruhig, fast psychotisch. Die subtotale Resektion der Struma sollte in zwei Sitzungen vorgenommen werden.

1. Sitzung: Strumaresektion rechts. Der Patient wurde mit vegetativ dämpfenden Mitteln behandelt. An den zwei der Operation vorausgehenden Tagen erhielt er je 6 mg Reserpin. Am Operationstage wurde er mit lytischer Mischung, bestehend aus Chlorpromazin, Promethazin, Pethidin und Hydergin, ruhiggestellt. Während der Intubationsnarkose mit 1 g Thiopental, 20 mg Methyl-Curarin und Lachgas-Sauerstoff konnte ein Puls von 100/min und eine Temperatur von 36° C festgestellt werden. Eine Fortführung der sedierenden Medikation beherrschte die Basedow-Krise.

2. Sitzung: Strumaresektion links. Eine plötzlich entstandene Basedow-Psychose erforderte höhere Dosen von Reserpin und lytischer Mischung. Die Tachycardie wich aber nicht. Der zitternde Patient kam erst in Thiopental-Narkose zur Ruhe. Excessiv hohe Dosen von Reserpin, Hydergin, Chlorpromazin, Promethazin, Pethidin sowie Procainamid und Magnesium wurden in den folgenden Tagen gegeben. Die Tachycardie allerdings blieb bestehen, und die

Temperatur stieg weiter an. Erst durch zusätzliche intravenöse Barbiturat-Gaben und Kühlung mittels Eisbeuteln gelang es, den Patienten in gleichmäßigem Schlaf zu halten und Puls und Temperatur nicht zu hoch steigen zu lassen. Am 4. Tage wurden die Medikamente abgesetzt und die Unterkühlung beendet. Der Patient erwachte. Zwei Tage später waren Puls, Blutdruck und Temperatur normal.

Aus diesem Fall wird ersichtlich, wie durch konsequente Anwendung der vegetativen Blockade und der künstlichen Hypothermie Patienten gerettet werden können, deren Genesung noch vor einigen Jahren wenig wahrscheinlich war. Es wird aber auch deutlich, daß trotz extrem hoher Dosierung der einzelnen Medikamente die thyreotoxischen Symptome nicht vollständig zu beseitigen waren. In ihrer abgeschwächten Form aber konnte der Patient sie überstehen.

Fall 3: Frau von 46 Jahren mit mittelgradiger Hyperthyreose. Ein gastro-intestinaler Infekt ließ den Hormonhaushalt der Schilddrüse völlig entgleisen. Weder Jod, Thyreostatica noch Sedativa konnten das schwere Bild bessern. Mit einer Temperatur von $40,2^{\circ}\text{C}$ war sie unansprechbar und in einem schweren motorischen und psychischen Erregungszustand. Tachyarrhythmie von 200/min.

Innerhalb von 60 Minuten erreichte man mit Eispackungen eine Temperaturerniedrigung auf rectal $31,0^{\circ}\text{C}$. Auf dieser Höhe wurde die Temperatur gehalten. Der systolische Blutdruck lag bei 100 mmHg. In den ersten zwölf Stunden betrug die Pulsfrequenz noch 100–120/min, sank dann aber auf 80–90/min ab. Im Verlaufe gab man eine lytische Mischung aus Pethidin, Promethazin und Hydergin (2 ml im Abstand von zwei Stunden). Da das Chlorpromazin absichtlich ausgelassen wurde, mußte gelegentlich mit Gaben von 25–50 mg Pethidin ergänzt werden.

Nach insgesamt 44 Stunden versuchte man durch eine Wiedererwärmung festzustellen, ob die hyperthyreotische Stoffwechselsteigerung noch bestand. Innerhalb von vier Stunden wurde die Patientin auf 35°C erwärmt. Die folgenden drei Stunden brachten eine Temperaturerhöhung bis $37,0^{\circ}\text{C}$. Die Patientin atmete spontan und wurde extubiert. Sie war ansprechbar, verhielt sich ruhig und zeigte keine psychotischen Symptome. Doch in den kommenden Stunden stieg die Temperatur über $30,0^{\circ}\text{C}$ und der Puls auf 160/min an bei konstantem Blutdruck. Das Krankheitsbild ließ es zu, weiterhin nur mit einem lytischen Cocktail zu sedieren. Während dieser Zeit war die Patientin zwar somnolent, aber jederzeit ansprechbar. Puls und Temperatur normalisierten sich allmählich und blieben nach Beendigung der Therapie konstant. (Abb. 5)

VEGHLIY und KOLB beschreiben Erfolge schon mit einer auf 35°C gesenkten Temperatur. Doch in diesem Falle, so berichtet der Verfasser STOFFREGEN, sei eine tiefere Temperatur nötig gewesen, um einen normalen Sinusrhythmus bei angemessener Frequenz zu erreichen. Es gibt also kein starres Schema, nach dem man vorgehen könnte, und man muß die Temperatur wählen, die eine gute Funktion von Herz und Kreislauf ermöglicht.

Abb.5: Verlauf der Hypothermie (Fall 3)

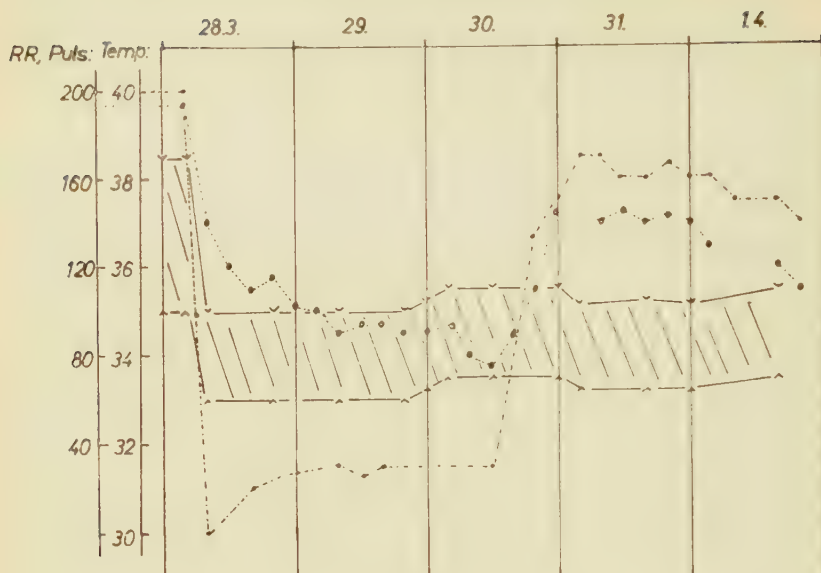


Abb. aus STOFFREGEN, „Der Anästhesist“, 11, 3, 1962

Fall 4: Frau von 37 Jahren mit dem Vollbild des Morbus Basedow. Kurz nach Beginn der Operation stieg der Puls an, bis er nach 50 min 140/min betrug. Er blieb so hoch bis zur Beendigung der Operation, einer subtotalen Strumektomie. Als die Patientin wieder im Bett war, lag ihr Puls bei 120/min, die Atmungsfrequenz betrug 24/min, und die Temperatur war 37,7° C.

Im Laufe des folgenden Tages stieg die Temperatur stetig bis auf 40,4° C und die Pulsfrequenz war 200/min. Trotz Behandlung mit Dixogin, Lugol und Luminal verschlechterte sich der Zustand der Patientin ständig. Etwa 30 Stunden post operationem war ihre Atmungsfrequenz 42/min, der Puls nicht zu zählen, das Bewußtsein geschwunden. Als es feststand, daß sich eine thyreotoxische Krise entwickelte, verabfolgte man 25 mg und nach einigen Stunden 50 mg Chlorpromazin. Weitere 50 mg davon wurden jede acht Stunden während der folgenden drei Tage gegeben. Die Bettdecken wurden entfernt. In der 30. Stunde nach der Operation hatte sich der Zustand trotz mäßiger Unterkühlung verschlechtert, 100 mg Pethidin wurden injiziert. Die Patientin wurde mit Eisbeuteln bedeckt. Nun erst sank die Temperatur auf 36,6° C. Am folgenden Morgen waren Pulsfrequenz 136/min, Atmungsfrequenz 20/min und die Temperatur noch 36,6° C. Fünf Stunden später allerdings stellte man eine Temperatur von 37,8° C und eine Pulsfrequenz von 160/min fest. Kühlung wurde nochmals nötig, und die Temperatur fiel auf

36,7° C. Nun aber besserte sich der Zustand kontinuierlich. Die Verabfolgung von Pethidin und Chlorpromazin wurde fortgesetzt, so daß eine Unterkühlung sofort wieder begonnen werden konnte, sollte sie erforderlich werden. Das Befinden besserte sich zusehends im Laufe der nächsten drei Tage. Am 15. Tage post operationem konnte die Patientin entlassen werden.

Eine konsequente hohe Dosierung von Chlorpromazin und Pethidin war nicht ausreichend; es gelang erst mit physikalischer Unterkühlung, die Körpertemperatur bei 36,6° C zu halten. Nach vier Tagen war der bedrohliche Zustand abgeklungen.

VI. PROPHYLAXE UND THERAPIE DER THYREOTOXISCHEN KRISE AN DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ

a) Prämedikation und Therapie der thyreotoxischen Krise

Patienten mit mäßiger Hyperthyreose werden in sog. „potenzierter Narkose“ operiert. An den zwei Tagen vor der Operation erhalten sie dreimal täglich 1 mg Reserpin per os. Am Vorabend der Operation wird ihnen ein Suppositorium Peremesin forte und 0,2 Luminal verabfolgt. Eine Stunde vor Operationsbeginn werden 3–4 ml lytische Mischung i. m. injiziert. Dieser sog. „cocktail lytique“ hat folgende Zusammensetzung:

2 ml Hydergin = 0,6 mg

2 ml Atosil (Promethazin) = 50 mg

2 ml Dolantin (Pethidin) = 100 mg

Eine halbe Stunde vor der Operation wird 0,25 mg Atropin i. m. gespritzt.

Die Patienten erfahren den Operationsbeginn nicht. An den der Operation vorausgehenden Tagen wird morgens pro forma Cebion i. v. gegeben, so daß der Patient nicht bemerkt, daß er am Operationstage Thiopental i. v. erhält. Die Narkose wird also im Krankenzimmer eingeleitet. Nach Überführung in den Operationssaal wird die Narkose vertieft. Es folgt ein Muskelrelaxans und die endotracheale Intubation. Falls die Barbiturat-Dosis nicht ausreichen sollte, müssen noch einmal 3 ml lytische Mischung nachinjiziert werden.

Die Narkoseführung folgt in üblicher Weise. Nach Beendigung der Operation und der Anästhesie sind die Patienten meist schläfrig und schwer ansprechbar. Puls, Blutdruck und Temperatur werden laufend kontrolliert. Der postoperative Verlauf ist bei diesem Vorgehen in der Regel komplikationslos.

Patienten mit hochgradiger Hyperthyreose werden durch vegetative Blockade sediert. Drei bis vier Tage vor der Operation werden täglich 5 Tabl. Reserpin zu je 1 mg per os gegeben. Bei Schlaflosigkeit werden abends 0,1 Luminal und 40 mg Dominal verordnet.

Am Vorabend der Operation erhalten sie zusätzlich 1 Supp. Peremesin forte und 3–5 ml lytische Mischung. Drei Stunden vor der Operation folgt nochmals eine Injektion mit 3–5 ml lytischer Mischung i. m. und 2,5 mg Reserpin i. m. Eine Stunde vor Operationsbeginn wird die gleiche Injektion vorgenommen.

In den letzten Stunden nehmen die Patienten die Behandlung nicht mehr wahr: durch die vorausgegangene Medikation sind sie schläfrig und teilnahmslos geworden, so daß häufig auf die Einleitung der Anästhesie im Krankenzimmer verzichtet werden kann. Kurz vor der Operation erfolgt die übliche Atropin-Injektion von 0,25 mg.

Während der Operation wird weiterhin lytische Mischung gegeben und die Blockade auch nach beendeter Narkose fortgeführt. Am Nachmittag des Operationstages und am folgenden Tag verabfolgt man weiterhin den „cocktail lytique“ und Reserpin i. m. Eine eventuelle Tachycardie wird mit Procainamid gesenkt. Die Mengen und Abstände der Injektionen werden so gewählt, daß der Patient schläft und die Pulsfrequenz unter 100/min bleibt. Da die Dosen je nach Stärke der Intoxikation schwanken, kann eine genaue Dosierung nicht angegeben werden. Als Anhaltspunkt hierfür gelten Ansprechbarkeit, Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz und Corneal- und Hustenreflex. In einer vegetativen Blockade sollten diese beiden Reflexe noch auslösbar sein.

Die thyreotoxische Krise behandeln wir grundsätzlich in gleicher Weise, jedoch mit Unterschieden in Dosierung und Therapiedauer.

Acht bis zehn Tage lang wird 5×1 mg Reserpin per os gegeben, gleichzeitig 3–5 ml lytische Mischung i. m. 2–3mal täglich, bis zur Normalisierung von Pulsfrequenz und Temperatur. Unter Umständen kann zusätzlich ein Antipyreticum benötigt werden. Die Dosen lytischer Mischung zur Operationsvorbereitung sind auf 5 ml zu erhöhen.

Während der Narkose wird weiterhin lytische Mischung gegeben, und postoperativ ist eine ausschleichende Dosierung obiger Pharmaka über etwa 5 Tage vorzunehmen. Sollte sich der Zustand postoperativ verschlimmern, so daß die medikamentöse vegetative Blockade nicht ausreicht, ist eine künstliche Unterkühlung nötig. Der Patient wird nur mit einem Laken bedeckt, und die Fenster werden geöffnet. Eisbeutel sind auf Thorax und Leistenbeugen zu legen. Die Temperatur soll laufend registriert und bei 36° C gehalten werden. Eine tiefere Unterkühlung ist meist nicht erforderlich, da die Pulsfrequenz in angemessenen Grenzen gehalten werden kann. Die Pflege eines Patienten unter dieser Behandlung stellt besondere Ansprüche. Pulsfrequenz, Blutdruck, Temperatur und Atmung müssen ständig überwacht werden. Die Atemwege sind sorgfältig freizuhalten, da die Schutzreflexe des Respirationstraktes gedämpft bis erloschen sind. Ein besonderes Infusionsschema muß die parenterale Ernährung und den Elektrolythaushalt sicherstellen. Einem Decubitus wird mit Wasserkissen oder auch durch die „Antidecubitusmatratze“ vorgebeugt.

Bei konsequenter Einhaltung dieser Maßnahmen wird der Patient mit großer Sicherheit die gefährliche Krise überstehen, die in früheren Jahren häufig durch den Exitus letalis beendet wurde.

Praemedikation bei Hyperthyreosen

I. Mäßige Hyperthyreose

(Grundumsatz nur geringfügig erhöht, Pulsfrequenz um 100)

Plummerung

- 2 Tage vor Op.: tägl. 3 × Reserpin per os
am Abend vor Op.: zusätzlich 1 Supp. Peremesin forte
0,2 Luminal
1 Stunde vor Op.: 3–4 ml lyt. Mischung* i. m.
1/2 Stunde vor Op.: 0,25 mg Atropin (oder 0,2 mg Scopolamin)

II. Hochgradige Hyperthyreose

(Patient sehr unruhig, Pulsfrequenz über 100, Grundumsatz über 50^{0/0} erhöht)

Plummerung

- 3–4 Tage vor Op.: tägl. 5 × 1 mg Reserpin per os
abends 0,1 Luminal und 40 mg Dominal
am Abend vor Op.: zusätzlich 1 Supp. Peremesin forte
3–5 ml lyt. Mischung i. m.
2–3 Std. vor Op.: 3–5 ml lyt. Mischung i. m.
2,5 mg Reserpin i. m.
1 Stunde vor Op.: 3–5 ml lyt. Mischung i. m.
2,5 mg Reserpin i. m.
1/2 Stunde vor Op.: 0,25 mg Atropin (oder 0,2 mg Scopolamin)

III. Thyreotoxische Krise

(Grundumsatz weit über + 50^{0/0}, Fieber, Pulsfrequenz über 120/min)

Plummerung

- 8–10 Tage vor Op.: tägl. 5 × 1 mg Reserpin per os
bis zur Normalisierung von Puls und
Temperatur: tägl. 2–3 mal 3–5 ml lyt. Mischung i. m.
bei Bedarf ein Antipyreticum
abends 0,2 Luminal und 40 mg Dominal
am Abend vor Op.: zusätzlich 5 ml lyt. Mischung i. m.
1 Supp. Peremesin forte
2–3 Std. vor Op.: 5 ml lyt. Mischung i. m.
2,5 mg Reserpin i. m.
1 Stunde vor Op.: 5 ml lyt. Mischung i. m.
2,5 mg Reserpin i. m.
1/2 Stunde vor Op.: 0,25 mg Atropin (oder 0,2 mg Scopolamin)
Postoperativ: ausschleichende Dosierung genannter Mittel
für 3–5 Tage. Antipyretica; leichte Bedeckung.
cave: Wärmestauung und Hyperthermie

*) Iytische Mischung: 2 ml Hydergin = 0,6 mg
2 ml Dolantin = 100 mg
2 ml Atosil = 50 mg

b) Kasuistische Darstellung zweier markanter Verlaufsformen der thyreotoxischen Krise

Fall 1: R. E., männl., 54 Jahre

Tod in thyreotoxischer Krise (1956), ohne Anwendung der vegetativen Blockade.

Der Patient bemerkte eine am Hals zunehmende Schwellung mit Dyspnoe, großem Appetit bei Gewichtsabnahme und Hyperhidrosis.

Der Befund ergab eine doppeltfaustgroße, über dem Kehlkopf sitzende, glattwandige Struma von schlechter Verschieblichkeit. Deutlicher Exophthalmus und Glanzaugen. Zugleich bestand eine Tachycardie von 106 min bei einem Blutdruck von 125/85. Feinschlägiger Fingertremor war feststellbar.

Das Röntgenbild zeigte eine über der Fossa jugularis von beiden Seiten her imprimierte Trachea sowie eine Verlagerung nach rechts-dorsal. Als Operationsvorbereitung wurde eine Medikation aus Lugol'scher Lösung, Luminal, Chinin und Digitalis durchgeführt. Der Grundumsatz betrug vor dieser Behandlung $+ 52\%$. Nach zweieinhalbwöchiger Vorbehandlung war er auf $- 44\%$ gesunken. Der Erfolg der sedierenden Therapie war also nur mäßig.

Am 8. 5. 1956 wurde die subtotale Strumektomie in typischer Weise vorgenommen. Nach anfänglich komplikationslosem Verlauf trat am 2. Tage post operationem eine thyreotoxische Krise mit motorischer Unruhe, Tachycardie, Fieberanstieg, gesteigertem Exophthalmus und Arrhythmie ein. Der Patient schwitzte stark und war kaum ansprechbar.

Unter Behandlung mit Luminal und Megaphen wurde der Patient ruhiger, jedoch die Kreislaufverhältnisse verschlechterten sich. Der Blutdruck betrug nur noch 60/35 mmHg bei einer Pulsfrequenz von 120/min. Zwei Infusionen mit je 500 ml Periston und eine Bluttransfusion von 500 ml konnten die Kreislaufverhältnisse nicht mehr bessern. Bald darauf trat der Exitus letalis unter dem Bilde des Kreislaufversagens ein. (Abb. 6)

Fall 2: W. A., weibl., 17 Jahre

Überwundene thyreotoxische Krise (1963) bei Anwendung der vegetativen Blockade.

Vorgeschichte:

Eine Schwester verstarb im Kindesalter an einer Meningitis. Die Mutter und zwei weitere Schwestern haben seit einigen Jahren einen Kropf.

A. W. hatte als Kind Masern, Röteln, Scharlach, Mumps und Keuchhusten. Vor sieben Jahren wurde sie appendektomiert, eine Tonsillektomie fand vor drei Jahren statt. Vor einem Jahr bestand eine Pleuritis.

Jetzige Anamnese:

Seit der Pubertät beobachtete sie eine geringe Vergrößerung der Schilddrüse. Im November 1962 nahm sie an Umfang plötzlich zu. Exophthalmus trat auf, sie litt an Hyperhidrosis, Tachycardie, innerer Unruhe und war sehr „nervös“. Eine Gewichtsabnahme von 10 kg bei gleichzeitig gutem Appetit und normaler Nahrungsaufnahme wurde bemerkt. Die Nägel brachen ab, und

Abb 6:

Fall R.E., 1956

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	15.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10
Cedilanid 3x15 Tr.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Luminaltetten: 3 x 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chinin 3x 1/2 -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Luminaltetten: 2x2 -																											
Op! -																											
Luminal 0,2 -																											
Luminal 0,1ml -																											

Lugol-Tr. 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27

Megaphen: 5ml

Periston: 2x 500

Blut: 500ml

Puls:

130 -

110 -

90 -

70 -

RR 120/85

RR 65/35

+

Temp:

39°C

38°

37°

36°

die Haare fielen aus. Eine ambulante Behandlung mit Favistan und Primobolan blieb ohne Erfolg. Ein Sanatoriumsaufenthalt in Freudenstadt brachte ebenfalls keine Besserung.

Am 18. 4. 1963 wurde die Patientin wegen des hyperthyreoten Zustandes in die Medizinische Klinik eingewiesen. Man stellte eine nach beiden Seiten weit ausladende Struma ohne substernalen Anteil fest. Die für eine Hyperthyreose typischen Symptome wie Liedflattern, Zungen- und Fingertremor, Tachycardie und allgemeine Unruhe waren vorhanden. Röntgenologisch erschien das Tracheallumen verengt. Der Radio-Jodtest zeigte eine schnelle Aufnahme von J^{131} bei einem bereits nach 3 Stunden erreichten Maximalwert von 60%. Heiserkeit fiel auf, und die laryngologische Untersuchung ergab eine beginnende Recurrensschädigung. Cardiale Dekompensationserscheinungen waren nicht nachweisbar. Der Blutdruck verhielt sich normal.

Das ungewöhnlich rasche Wachstum der Struma ließ den Verdacht auf ein Malignom aufkommen, und operatives Vorgehen war ratsam.

Am 25. 4. 1963 erfolgte die Übernahme in die Chirurgische Klinik. Die Schilddrüse hatte inzwischen an Umfang noch zugenommen. Die Lippencyanose wurde bei geringster Anstrengung stärker, Nasenflügelatmen trat auf. Am Herzen war eine Linksverbreiterung bei verstrichener Herztaille und Erschütterung des Thoraxes bei jeder Herzaktion feststellbar; Frequenz 120/min, Herztöne scharf akzentuiert und rein.

Diagnose: Ausgeprägte Basedow-Struma.

Präoperative Therapie (26. 4. — 5. 5. 1963):

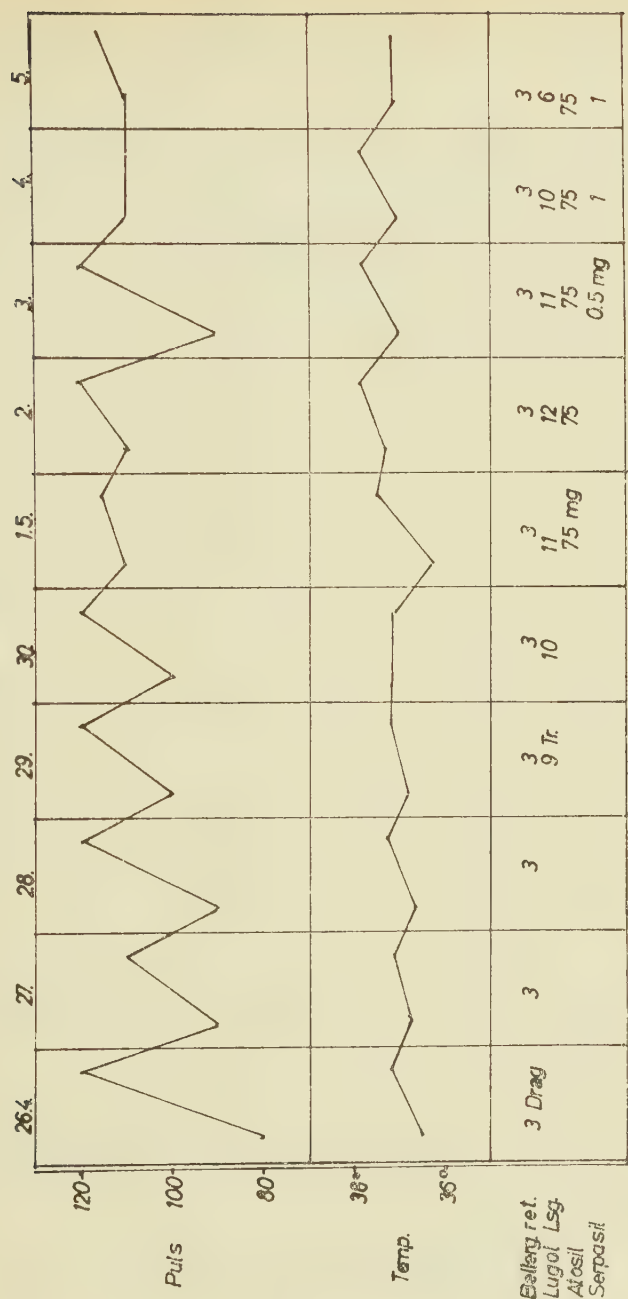
Zehn Tage prae operationem wurde die Therapie mit täglich 3 $\times$ 1 Tabl. Bellergal retard begonnen. Am 7. Tage setzte die Behandlung mit Lugol'scher Lösung ein. Beginn mit 9 Tropfen (3×3), jeden Tag Steigerung um einen Tropfen, Maximum am 4. Tage prae operationem mit 12 Tropfen (3×4). An den weiteren Tagen wurde die Tropfenzahl wieder reduziert, und am Vortage der Operation gab man noch 6 Tropfen (2×3). Die Atosilmedikation setzte am 5. Tage prae operationem mit 3 $\times$ 1 Drag. die ein und wurde bis zum Operationstag aufrechterhalten. An den letzten drei Tagen vor der Operation erweiterte man die Medikation um 1 mg die Reserpin. Die Patientin erhielt während dieser Tage am Morgen zuzüglich eine intravenöse Injektion Cebion, die am Operationstage unauffällig durch das intravenöse Narkoticum Evipan ersetzt wurde. (Abb. 7)

Unter dieser vorbereitenden Therapie war die Patientin bedeutend ruhiger geworden. Der Fingertremor wurde schwächer und die Temperatur hielt sich auf normalem Niveau. Die Pulsfrequenz blieb mit 120/min konstant. Der Zustand der Patientin erschien relativ gut, und man konnte ihr einen operativen Eingriff zumuten.

Operationstag (6. 5. 1963)

Die Narkose wurde im Krankenzimmer mit einer intravenösen Dosis Evipan eingeleitet. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Blutdruck 120/70 mmHg und die Pulsfrequenz 120/min. Dann brachte man die schlafende Patientin in den Operationsaal. Inzwischen war die Evipanwirkung abgeklungen und 500 mg Trapanal i. v. wurden erforderlich. Die Relaxierung führte der Anästhesist wie gewöhnlich mit Lysthenon (80 mg) und Methylcurarin (5 mg) durch. Hierauf

Abb. 7: Prämedikation bei Morbus Basedow (W.A.)



folgte die endotracheale Intubation und automatische Wechsedruckbeatmung mit einer Frequenz von 20 min. Die Narkose wurde mit Lachgas-Sauerstoff (2:1) und 0,5% Halothan fortgeführt.

Die Operation begann um 9.00 h. Mit dem bogenförmigen Kocherschen Kragenschnitt durchtrennte der Operateur Haut und Platysma. Die Halsvenen waren zu unterbinden. Darauf folgte die Isolierung des rechten Schilddrüsenlappens. Die Art. thy. sup. wurde stumpf freigelegt und ligiert. Bei der keilförmigen Resektion des rechten Schilddrüsenlappens bis auf einen funktionsfähigen Drüsenrest trat eine sehr starke Blutung ein. Diese war zu stillen und erforderte einen Ersatz des verlorengegangenen Blutes. (Im Verlauf der Operation transfundierte man 3000 ml Blut.) Es folgte die den ganzen Drüsenstumpf durchgreifende Kapselnahrt rechts, das gleiche Verfahren wandte man anschließend auf der linken Seite an. Die Nn. recurrentes wurden nicht beschädigt. Der Kapselnahrt auf der linken Seite folgte die Nahrt des Platysmas. Eine Redondrainage wurde nach beiden Seiten angelegt und die Haut genäht.

Die Narkose brachte anfänglich einen geringen Abfall von Pulsfrequenz und Blutdruck. 15 Minuten nach Operationsbeginn waren die Pulsfrequenz 100 min und der Blutdruck 100/60 mmHg. Hierauf folgte eine Injektion von 3 mg Reserpin i. v., um Blutdruck und Puls stärker zu senken, sowie 0,3 mg Hydergin. Die Tachycardie wich nicht, nur der Blutdruck fiel auf 65/45 mmHg. Von diesem Tiefpunkt an wurde das Halothan auf 0,3% reduziert, die Narkose also flacher gehalten. Das hatte jedoch zur Folge, daß die Pulsfrequenz ständig stieg. Eine Gabe von nochmals 0,3 mg Hydergin senkte wiederum zwar den Blutdruck, doch nicht die Pulsfrequenz. Inzwischen setzte eine Spontanatmung mit der Frequenz von 40 min ein. Als Atemfrequenz, Pulsfrequenz und Blutdruck weiter stiegen, injizierte der Anästhesist kurz aufeinanderfolgend 15 ml eines lytischen Gemisches aus Dolantin, Atosil und Hydergin. Daraufhin fiel lediglich die Atemfrequenz auf 30/min. Die Pulsfrequenz betrug 150 min und der Blutdruck 105/65 mmHg. Dreißig Minuten vor Beendigung der Operation brachten Injektionen von 2 × 5 mg Mestinin und 0,3 mg Hydergin nur eine geringfügige Senkung der Pulsfrequenz, die inzwischen wieder 160/min erreicht hatte, auf 150/min. Die Operation endete um 12.00 h, die Extubation erfolgte 30 min später. Der Verlauf der Narkose mit der unbeeinflussbaren und kontinuierlich zunehmenden Tachycardie machten eine postoperativ aufkommende thyreotoxische Krise wahrscheinlich. (Abb. 8)

Ausbruch der thyreotoxischen Krise: (Abb. 9)

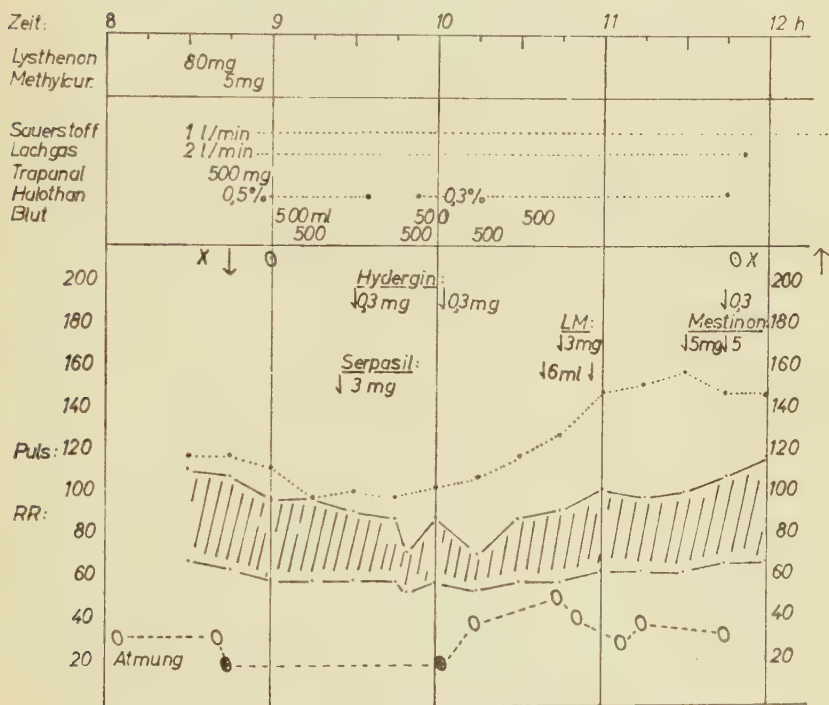
Bald nach der Extubation erlangte die Patientin das Bewußtsein wieder. Eine starke Unruhe setzte ein, die Körpertemperatur war auf 39,5° C angestiegen, und die Pulsfrequenz betrug 180 min. Das Zustandsbild bot alle Zeichen einer klassischen thyreotoxischen Krise, und die vegetative Blockade mußte mit lytischen Mischungen fortgeführt werden. Um ihre Wirkung zu verstärken, wandte man zugleich, nachdem die Patientin in tiefen Schlaf gesunken war, die künstliche Hypothermie an. Die Patientin wurde mit einem leichten Tuch bedeckt, von Eisbeuteln umrahmt und mit Alkoholtüchern belegt. Ein Ventilator sorgte für zusätzliche Kühlung. Zur medikamentösen Temperatursenkung erhielt sie 5 ml Irgapyrin.

Medikation: 2 ml lytische Mischung zweistündlich i. m.
1 ml = 2,5 mg Reserpin achtsündlich i. m.
2 ml Endojodin achtsündlich i. v.

- 1 Amp. Transpulmin i. m.
- 1 Amp. Silomat zwölfstündlich i. m.
- 5 ml Irgapyrin
- 1/4 mg Kombetin i. v.

Mit dieser Therapie gelang es innerhalb von vier Stunden, die Körpertemperatur auf 36° C zu senken. Die Pulsfrequenz betrug 130/min und blieb so für den restlichen Tag und die folgende Nacht. Die parenterale Ernährung wurde mit Traubenzucker, Lipofundin und Aminosufin vorgenommen. Die Entleerung

Abb. 8: Narkosebericht (W.A., 17 J.)

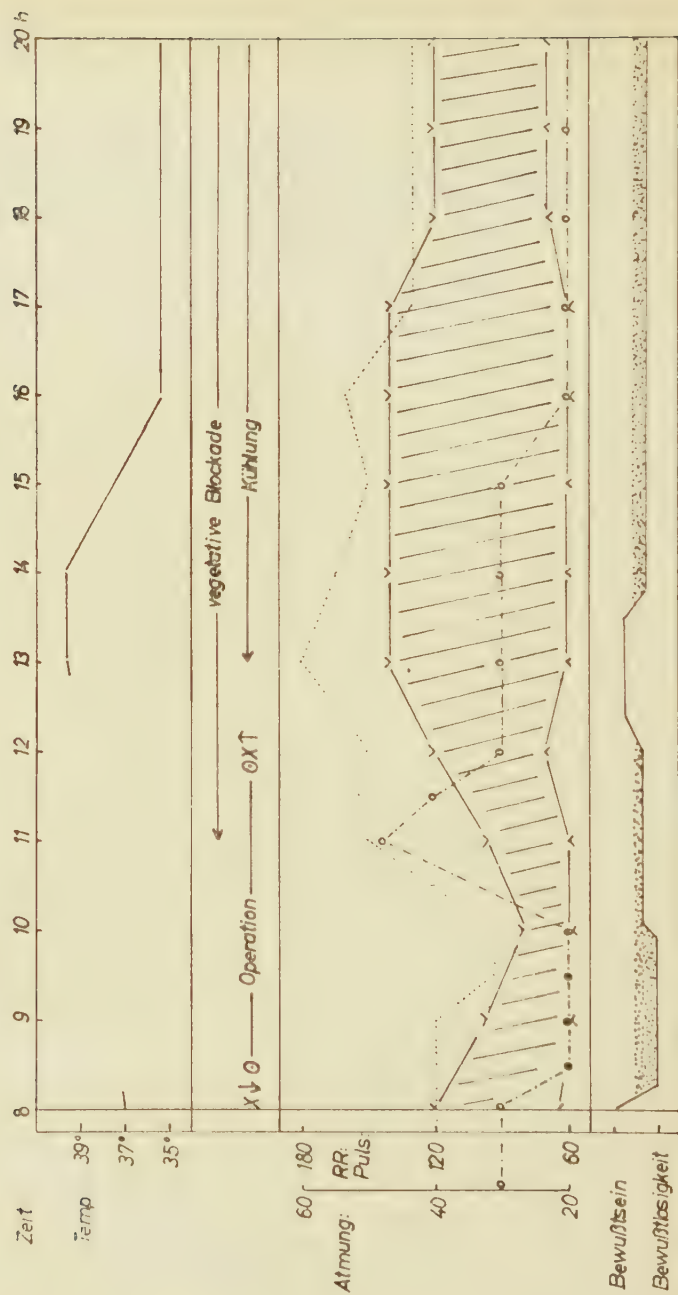


X = Narkose-Beginn, Ende
 O = Operations-Beginn, Ende
 ↓↑ = In-, Extubation

LM = lytische Mischung:

- 2ml Dolantin = 100 mg
- + 2ml Atosil = 50 mg
- + 2ml Hydergin = 0,6 mg

Abb 9: Ausbruch der thyreotoxischen Krise (Fall AW)



der Harnblase erfolgte über einen Dauerkatheter. Die Bronchialwege waren einige Male abzusaugen. Durch Erbrechen kam es zur Aspiration, so daß eine endotracheale Intubation zur besseren Absaugung vorgenommen werden mußte. Um weiteren Aspirationen vorzubeugen, wurde eine Magen-Heber-drainage gelegt, der Magensaft abgesaugt und bei der Bilanz berücksichtigt. Zur Stützung des Herzens injizierte man 1/4 mg Kombetin.

1. Tag post operationem (7. 5. 1963)

Medikation: 2 ml lytische Mischung zweistündlich
1 ml (2,5 mg) Reserpin zwölfstündlich
0,5 ml (0,1 g) Luminal zwölfstündlich
2 ml Endojodin zwölfstündlich
1 Amp. Transpulmin zwölfstündlich
1 Amp. Silomat zwölfstündlich
1/4 mg Strophanthin
5 ml Irgapyrin zwölfstündlich

Die parenterale Ernährung mit Aminofusin und Lipofundin wurde fortgeführt, abgegebene Flüssigkeit und Elektrolyte bilanzmäßig ersetzt. Die Körpertemperatur stieg vorübergehend auf 38,5° C und wurde durch verstärkte Kühlung und Irgapyrin wieder auf 36° C gesenkt. Die Absaugungen erfolgten regelmäßig. Die Pulsfrequenz betrug am Mittag wiederum 180/min und gegen Abend 140/min. Der Blutdruck war normal. (Abb. 10)

2. Tag post operationem : (8. 5. 1963)

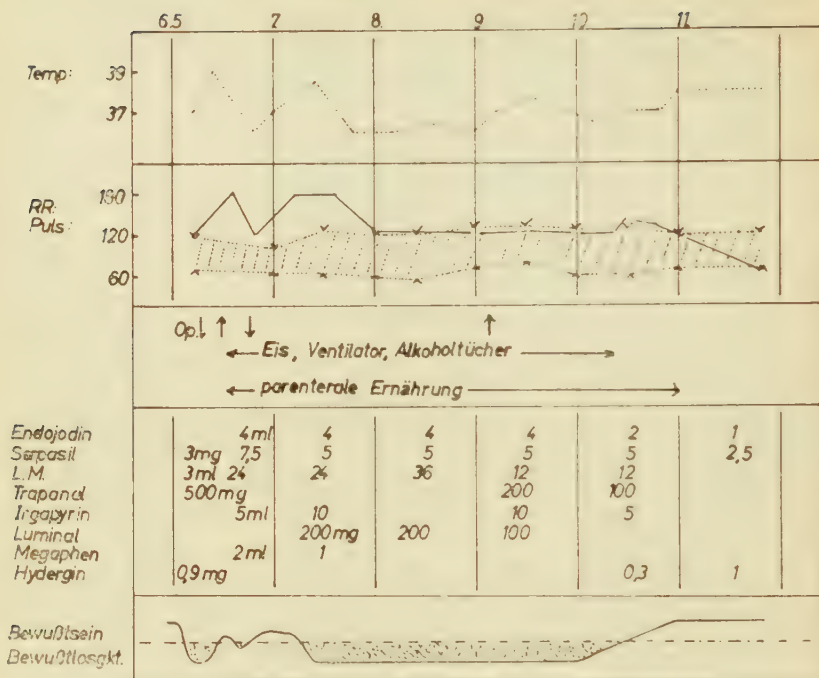
Medikation: 3 ml lytische Mischung zweistündlich
1 ml (2,5 mg) Reserpin zwölfstündlich
0,5 ml (100 mg) Luminal zwölfstündlich
2 ml Endojodin zwölfstündlich
1 Amp. Transpulmin zwölfstündlich
1 Amp. Silomat zwölfstündlich
1/4 mg Strophanthin

Wegen mäßiggradiger Anämie wurde bei 75% Hb eine Bluttransfusion von 500 ml verabfolgt. Die Ernährung geschah weiterhin parenteral. Die Absaugung des Tracheobronchialbaumes erfolgte fortlaufend. Um einer allgemeinen und bronchopulmonalen Infektion vorzubeugen, wurden 3 × 1 g Leukomycin gegeben. Die Pulsfrequenz bewegte sich wiederum um 140/min, die Temperatur lag bei 36° C mit geringen Schwankungen.

3. Tag post operationem : (9. 5. 1963)

Medikation: 1 ml lytische Mischung zweistündlich
1 ml (2,5 mg) Reserpin zwölfstündlich
0,5 ml (100 mg) Luminal
2 ml Endojodin zwölfstündlich
1 Amp. Transpulmin
3 × 1 g Leukomycin
1 Amp. Silomat
1/4 mg Strophanthin
5 ml Irgapyrin zwölfstündlich

Abb.10: Verlauf der thyreotoxischen Krise
unter vegetativer Blockade (A.W.)



Die Dosis des lytischen Gemisches wurde verringert, die vegetative Blockade sollte langsam ausklingen. Die Temperatur blieb bei 37,5° C. Die Pulsfrequenz betrug immer noch 130–140/min. Die pflegerischen Maßnahmen wurden wie am Vortage fortgesetzt und die Patientin zum ersten Male extubiert.

4. Tag post operationem: (10. 5. 1963)

Medikation: 1ml lytische Mischung zwölfstündlich
1 ml (2,5 mg) Reserpin zwölfstündlich
1 ml Endojodin zwölfstündlich
1 Amp. Transpulmin
1 g Leukomycin achtstündlich
1 Amp. Silomat
1/4 mg Strophanthin
5 ml Irgapyrin

Eine Absaugung der Atemwege mit Hilfe des Endotrachealkatheters erforderte die Injektion von 100 mg Trapanal. Die Ernährung wurde über einen Rectaltropf vorgenommen. Inhalationen und Absaugungen erfolgten regelmäßig. Die künstliche Hypothermie wurde beendet, die Körpertemperatur änderte sich dadurch nicht. Die Pulsfrequenz blieb unverändert bei 140/min bestehen. Gegen Abend wachte die Patientin erstmalig aus der Bewußtlosigkeit auf.

5. Tag post operationem: (11. 5. 1963)

Medikation: 1 ml (2,5 mg) Reserpin
1 ml Endojodin
1 Amp. Silomat
1 Amp. Transpulmin
1 g Kanamycin zwölfstündlich

Da die Pulsfrequenz gegen Morgen anzusteigen begann, erhielt die Patientin 0,3 mg Hydergin. Die Magensonde wurde entfernt und der Rektaltropf fortgesetzt. Erstmals setzte Stuhlgang ein.

6. Tag post operationem: (12. 5. 1963)

Medikation: 1 ml (2,5 mg) Reserpin achtstündlich
1 ml Hydergin zwölfstündlich
2 ml Atosil zwölfstündlich
1 g Kanamycin zwölfstündlich

Am frühen Morgen begann die Temperatur langsam und unaufhörlich zu steigen. Die Pulsfrequenz nahm zu, und der Blutdruck war 160/70 mmHg. Gegen 16.00 h hatte die Körpertemperatur das Maximum von 40,8° C erreicht. Die Pulsfrequenz lag bei 200/min. Trotz aller prophylaktischen Maßnahmen war eine Bronchopneumonie eingetreten. Pyramidon, Transpulmin, Irgapyrin und Kanamycin senkten das Fieber bis zum folgenden Tage.

Verlauf bis zur Entlassung: (13. 5. — 1. 6. 1963)

An den folgenden fünf Tagen inhalierte die Patientin täglich 2 g Kanamycin, um die Pneumonie zu coupieren. Anstelle des Strophanthins wurden ihr täglich 3×10 Tropfen Carnigen bis zur Entlassung verabfolgt. Außerdem erhielt sie 3×10 Tropfen/die Silomat. Die Pulsfrequenz spielte sich auf ein Niveau von 80–100/min ein, und die Körpertemperatur, die noch eine Woche zwischen 38 und 38,5° C pendelte, war bei der Entlassung normotherm. In der letzten Woche erhielt die Patientin 3×2 Drag. Hovaletten täglich.

Zum Zeitpunkt der Entlassung verspürte die Patientin noch ein allgemeines Schwächegefühl. Ein feinschlägiger Fingertremor war festzustellen. Der Exophthalmus bildete sich bereits zurück. Die innere Unruhe verspürte die Patientin nicht mehr, doch ihr wurde empfohlen, weiterhin zur Sedierung täglich 3×2 Hovaletten zu nehmen. Die Carnigen-Tropfen sollten ebenfalls weitergenommen werden.

Der gute Verlauf dieser thyreotoxischen Krise, die noch vor einem Jahrzehnt ohne Zweifel letal geendet hätte, beweist die Fortschritte moderner anästhesiologischer Forschung. Es ist allerdings unerlässlich, daß die geeigneten Maßnahmen zum richtigen Zeitpunkt erfolgen. Die Beachtung vieler Einzelfaktoren läßt den Anästhesisten die richtige Entscheidung treffen. Die beste Prophylaxe oder Therapie bleibt sinnlos, wenn sie zu spät einsetzt.

Die Erfahrungen der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz in der operativen Behandlung der Hyperthyreosen von 1953 bis 1963

An der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz wurden in den 11 Jahren von 1953 bis 1963 insgesamt 45 Hyperthyreosen operativ behandelt. Hierunter waren 28 Basedow-Strumen, die restlichen 17 Fälle stellten ausgeprägte hyperthyreote Strumen dar. Alle Patienten wurden in üblicher Weise mit Lugol'scher Lösung und Sedativa zur Operation vorbereitet. Diese erfolgte grundsätzlich in Intubationsnarkose mit einem Lachgas-Sauerstoff-Äther-Gemisch, wobei seit 1959 das Halothan an die Stelle des Äthers trat.

Die genannten Fälle lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

Gruppe I: 1953 — 1959 mit der üblichen Behandlung,

Gruppe II: 1960 — 1963 bei Ausübung der neuroplegischen Therapie.

Die Gruppe I (1953 — 1959) umfaßt 17 Fälle. Sechsmal hatte hierunter die präoperative Sedierung nicht die gewünschte Wirkung gezeigt, so daß zusätzlich Phenothiazine gegeben werden mußten. Eine postoperative thyreotoxische Reaktion mit Tachycardie und Erregungszuständen trat in zwei Fällen auf, die jedoch bald zurückgingen. Zwei weitere Patienten erlebten eine echte thyreotoxische Krise. Während der eine Patient die Krise unter sedierender Therapie überstand, erlag der zweite.*) Dieser Todesfall war der einzige, der bis heute in einer thyreotoxischen Krise eintrat. Ein weiterer Patient kam unter einem intraoperativen Herzstillstand durch einen anhaltenden Schock ad exitum, den man aber mit einem hyperthyreoten Geschehen nicht in Einklang bringen kann.

*) Fall dargestellt auf Seite 42

Die Gruppe II (1960 — 1963) hat 28 Fälle. Hier wurde die Narkose 18mal mit lytischer Mischung potenziert, und bei 14 dieser Patienten war eine Fortsetzung der vegetativen Blockade post operationem nötig geworden. Eine thyreotoxische Reaktion mit Tachycardie und gesteigerter Psychomotorik war in neun Fällen trotz intensiver sedierender Therapie zu beobachten. Bis Ende 1962 trat keine thyreotoxische Krise mehr ein. Im folgenden Jahr (1963) erlebten wir in einem Falle, der anfangs völlig unauffällig verlief, eine ausgeprägte thyreotoxische Krise, die nur mit einer rigoros durchgeführten vegetativen Blockade zu überwinden war.*)

*) Fall dargestellt auf Seite 42 ff.

Ein Patient kam am 5. Tage post operationem an einem Glottisödem ad exitum. Diese Komplikation war möglicherweise durch die endotracheale Intubation bedingt, so daß dieser Todesfall nicht unbedingt als Folge der Hyperthyreose angesehen werden kann.

Es ist kaum möglich, das Auftreten einer thyreotoxischen Krise im Einzelfall vorauszusagen. Die Grundumsatzsteigerung gibt keinen sicheren Anhaltspunkt, da Patienten mit relativ geringer Grundumsatzerhöhung in eine Krise geraten können. Andererseits zeigen viele Patienten mit praeoperativ stark erhöhtem Grundumsatz postoperativ keinerlei Reaktion. Die Tachycardie ist ebenfalls nicht geeignet, die Prognose sicher zu beurteilen. Der psychomotorische Erre-

ÜBERSICHT DER FÄLLE 1953-1962

Jahr	Name	Prämedikation		Op-Verl.	postop. veg. Blockade	Hypo-thermie	postop.		Ausgang	Bemerkungen
		Phenothiazine	lytische Mischung (Megaph. Alfas.) (Hyd. Dalant. Alfas.)				thyreotox. Reaktion	thyreotox. Krise		
1953	B.L.			+					+	
	D.L.			+					+	
	S.A.			+					+	
	K.T.			+					+	
1954	B.H.	+	+	+	+			+	+	
	G.T.			+					+	
1955										
1956	A.E.			+				+	+	siehe Seite 13
	S.H.	+		+					+	
1957	S.M.			+			+		+	
1958	T.T.			+					+	
	C.D.			+					+	
1959	D.M.			+					+	
	H.E.	+		+					+	
	L.E.		+	+			+		+	
	H.A.	+		+					+	intraop. Herzstillst.
	H.Q.			+					+	
	E.E.	+		+					+	
1960	Z.M.		+	+	+		+		+	
	G.H.		+	+	+		+		+	
	S.C.		+	+	+				+	
	N.B.		+	+	+		+		+	
	G.E.			+	+		+		+	
1961	D.J.			+					+	
	W.M.			+					+	
	J.M.			+					+	
	K.G.		+	+					+	
	K.A.		+	+					+	
	H.M.		+	+					+	
	B.B.		+	+	+				+	
1962	F.U.			+					+	
	K.H.			+					+	
	S.M.			+					+	
	M.H.		+	+					+	
	D.E.		+	+					+	
	B.L.		+	+					+	
	J.F.		+	+					+	
	S.D.	+	+	+	+				+	
	G.H.		+	+	+				+	postop. Glottisödem
1963	W.A.		+	+	+	+		+	+	siehe Seite 16
	N.M.			+	+		+		+	
	J.K.			+	+		+		+	
	D.R.			+	+		+		+	
	S.H.			+	+		+		+	
	S.M.		+	+	+		+		+	
	K.F.			+	+		+		+	
		6	10	45	14	1	11	3		

⊕ = gestorben

grad gibt noch den besten Anhaltspunkt für eine zu erwartende thyreotoxische Krise. Darum wird bei jedem Patienten, der in eine Krise geraten könnte, die neuroplegische Therapie eingeleitet.

Da der letale Ausgang infolge thyreotoxischer Krise in den beiden Gruppen keinen Unterschied ergibt (1 gegen 0), erübrigt sich die Anwendung eines statistischen Testverfahrens. Um doch eventuell zu einer indirekten Aussage zu kommen, wurden die Ausgangsbefunde der Krankheitsfälle ihrer Schwere nach eingeteilt. Wenn nämlich schwere Ausgangsbefunde in der 2. Periode signifikant häufiger gewesen wären als im 1. Zeitraum, wäre das Fehlen eines nachweisbaren Letalitätsunterschiedes ein indirekter Hinweis darauf, daß die Methode der vegetativen Blockade erfolgreicher ist.

Aus organisatorischen Gründen war es hierbei leider nicht möglich, die einzelnen Fälle von zwei an der Arbeit unbeteiligten Gutachtern hinsichtlich der Schwere des Ausgangsbefundes beurteilen zu lassen. Daher bemühte sich der Verfasser, an Hand der Krankengeschichten eine objektive Entscheidung zu treffen. Die Einstufung in die Schweregrade erfolgte zu einem Zeitpunkt, als noch unbekannt war, daß dieses Material Gegenstand einer solchen statistischen Prüfung sein würde.

Schwere und mittelschwere Erkrankungen beider Zeiträume wurden gegenübergestellt. Leichte Erkrankungsformen kommen für das Thema dieser Arbeit nicht infrage.

	Zeitraum I	Zeitraum II
schwer	8	14
mittelschwer	9	14

Dieser Vergleich ergibt keinen Unterschied.

Der postoperative Verlauf in den beiden Zeiträumen war ebenfalls zu untersuchen.

	Zeitraum I	Zeitraum II
kompliziert	4	10
unkompliziert	13	18

Auch hier ergab sich kein statistisch gesicherter Unterschied*).

*) Die Prüfung wurde vorgenommen mit Hilfe einer Tafel der Signifikanzschranken für den Vierfelder-Test. Doc. Geigy, 1960 S. 1909 ff.

Übersicht über die operativ behandelten Hyperthyreosen
in der Universitätsklinik Mainz in den Jahren 1953 — 1963:

Jahr	♀		♂	
	mit vegetative	ohne Blockade	mit vegetative	ohne Blockade
1953		4		
1954	1	1		
1955				
1956				2 ¹⁾
1957		1		
1958		2		
1959		6 ²⁾		
1960	5			
1961	4	2		1
1962	3	3	3 ³⁾	
1963	4	2	1	
Insgesamt:	17	21	4	3

¹⁾ Hierunter ein Todesfall infolge thyreotoxischer Krise, auf Seite 42 ausführlich dargestellt.

²⁾ Hierunter ein Todesfall infolge intraoperativen Herzstillstandes.

³⁾ Hierunter ein Todesfall infolge Glottisödems.

Diskussion der Ergebnisse

Unter 24 Operationen ohne vegetative Blockade im Zeitraum I (1953 – 1959) sind zwei letale Ausgänge zu verzeichnen. Todesursachen waren thyreotoxische Krise bzw. intraoperativer Herzstillstand.

Unter 21 Operationen mit vegetativer Blockade im Zeitraum II (1960 – 1963) kam ein Patient an einem Glottisödem ad exitum.

Im vorliegenden geringen Material kann generell kein Unterschied im Verlauf einer operativ behandelten Hyperthyreose mit oder ohne vegetative Blockade festgestellt werden. Man hat in Einzelfällen den Eindruck, daß diese Methode erfolgreich sei. Daraus darf keinesfalls geschlossen werden, daß eine Therapie mit vegetativer Blockade überflüssig wäre.

Unbeantwortet muß die Frage bleiben, ob die Anzahl thyreotoxischer Komplikationen im Zeitraum II ohne Anwendung einer vegetativen Blockade noch höher gelegen hätte.

Es wäre darum ratsam, auf dem Gebiete der Therapie der Hyperthyreosen mit vegetativer Blockade weitere Beobachtungen anzustellen, um unsere Kenntnisse auf diesem Sektor zu vertiefen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Literatur über das Thema dieser Arbeit ist noch wenig umfangreich, weshalb die bis heute erlangten Kenntnisse zusammenfassend und vergleichend dargestellt werden.

Die Problematik der operativen Behandlung des Morbus Basedow wird erörtert und auf neue Maßnahmen, welche die Mortalität der operierten Basedow-Struma von 9% auf weniger als 1% senkten, hingewiesen.

Das klinische Bild der Thyreotoxikosen und insbesondere der thyreotoxischen Krise waren zu beschreiben. Die heutige Auffassung ihrer Pathogenese wird diskutiert. Prophylaxe und Therapie der Krise vor der Ära der vegetativen Blockade werden geschildert. Lugol'sche Lösung, Thyreostatica und Radio-Jod waren damals führend.

Phenothiazine allein bildeten anfänglich die pharmakologische Grundlage der vegetativen Blockade beim Morbus Basedow. Die Medikation wurde später durch die Sympatholytica Reserpin und Hydergin modifiziert. Die heutige sog. „lytische Mischung“ besteht aus Hydergin, Promethazin und Pethidin. Auf Erfolge der medikamentösen vegetativen Blockade in der prae- und postoperativen Behandlung des Morbus Basedow sowie hochgradiger Thyreotoxikosen wird verwiesen.

Die künstliche Hypothermie ist geeignet, die vegetative Blockade wesentlich zu verstärken. Darum folgt eine Schilderung ihrer Wirkungsweise und Technik. Entscheidende Bedeutung kommt der Ausschaltung der Kältereaktion zu. Weil die künstliche Unterkühlung einen tiefen Eingriff in die Körperfunktionen bildet, wird auf den hypothermierten Organismus besonders eingegangen.

Die Fachliteratur wurde auf einschlägige Fälle untersucht. Die Autoren betonen wiederholt den Wert der vegetativen Blockade in der Prophylaxe oder Therapie der thyreotoxischen Krise. Dennoch sind Todesfälle beschrieben, welche wohl durch fehlerhafte Durchführung der empfohlenen Maßnahmen bedingt sind.

Eine kritische Untersuchung der entsprechenden Fälle der Jahre 1953 bis 1963 an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz wurde vorgenommen. Hier war ein eklatanter Unterschied des Verlaufes der Hyperthyreosen vor und nach Einführung der neuroplegischen Therapie nicht festzustellen. Während des untersuchten Zeitraumes starb ein Patient in einer thyreotoxischen Krise. Eine neuroplegische Behandlung wurde in diesem Falle nicht durchgeführt. Eine besonders schwere thyreotoxische Krise bei einer siebzehnjährigen Patientin konnte überwunden werden. Vegetative Blockade und kontrollierte Hypothermie wurden hier vorgenommen.

Die markanten Unterschiede in der Mortalität bei Thyreotoxikosen mit oder ohne vegetative Blockade, wie in der Literatur beschrieben, können also für die Chirurgische Universitätsklinik Mainz nicht bestätigt werden. Dieser Effekt könnte aus der geringen Zahl infragekommender Fälle im Einzugsgebiet der Mainzer Klinik erklärt werden. Keinesfalls sollte der Eindruck entstehen, als sei das moderne Vorgehen mittels vegetativer Blockade bei hochgradigen Thyreotoxikosen generell übertrieben oder gar überflüssig. Es wird daher angeregt, auf diesem Teilgebiet der Anwendung der vegetativen Blockade weitere Beobachtungen anzustellen.

LITERATURVERZEICHNIS

- CAHN, H.: Anästhesist **4**, S. 206 (1955)
- CAHN, H.: Anästhesist **4**, S. 82 (1955)
- CAHN, H.: Anästhesist **2**, S. 110 (1953)
- FREY, R.: Mkurse ärztl. Fortbild., **9**, Nr. 8 (1959)
- FREY, R.: Abh. dtsch. Akad. Wiss., Sekt. Chir., **3**, S. 23 (1953)
- FREY, R., HUGIN, W. und MAYRHOFFER: Lehrbuch der Anästhesiologie. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955
- HAUMANN, W. und VOSS, R.: Chirurg **25**, S. 342 (1955)
- HELLNER, H. und VOSS, SCHULTE, K.: Lehrbuch der Chirurgie. Stuttgart 1962, S. 404
- HOFF, H.: Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart 1962, S. 726
- HUNTER, A. R.: Lancet **II**, S. 173 (1955)
- KEMINGER, K. und PIRIBAUER, J.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. **290**, S. 14 (1958)
- KEMINGER, K.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. **299**, S. 605 (1962)
- KILLIAN und WEESE: Narkose. Stuttgart 1954, S. 668
- KOLB, E.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. **285**, S. 18 (1957)
- KÜSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. Stuttgart 1958, S. 284
- LABÖRIT, H.: Anästhesist **1**, S. 26 (1952)
- LACHNIT, K. S.: Wiener Klin. Wschr. **74**, S. 48 (1962)
- MERKE, F.: Helv. chir. Acta **3**, S. 164 (1959)
- PLUMMER, H. S. und BOOTHBY, W. N.: Iowa med. Soc. **14**, S. 66 (1924)
- SCHEICHER, A.: Ärztl. Wschr. **10**, S. 981 (1955)
- STOFFREGEN, J.: Anästhesist **11**, S. 96 (1962)
- STUDER, H.: Dtsch. Med. Wschr. **87**, S. 2676 (1962)
- SUNDERMANN: Lehrbuch der Inneren Medizin Bd. 2. Stuttgart 1961, S. 449
- VEGHELYI, P.: Die künstliche Hibernation. Budapest 1960
- WIJÑBLADH, H. J.: Acta chir. scand. **79**, S. 507 (1937)

LEBENS LAUF

Am 24. Februar 1935 bin ich, Klaus Gottfried Adolf Prüfer, in Ottmuth, Krs. Groß-Strehlitz (Oberschlesien) geboren. Meine Eltern sind Ehrenfried Prüfer, kaufm. Angestellter, und Elisabeth geb. Koßik. Ich habe drei jüngere Geschwister.

In Kattowitz besuchte ich bis 1945 die Volksschule. Im ersten Nachkriegsjahr war bis zu unserer Vertreibung im März 1946 ein Schulbesuch nicht möglich. Anschließend ging ich zur Mittelschule Salzgitter-Bad in Niedersachsen. Nach unserer Umsiedlung nach Rheinhessen 1950 trat ich zum Neusprachlichen Gymnasium Oppenheim über und verließ diese Schule 1953 mit abgeschlossener Untersekunda. Bei der Kreis-Sparkasse Mainz erlernte ich den Beruf des Bankkaufmannes und blieb bis 1957 im Angestelltenverhältnis. Da ich meinen alten Wunsch zum Studium nicht aufgegeben hatte, besuchte ich in den folgenden zwei Jahren das Abendgymnasium des Bischöflichen Konvikts Mainz und schloß 1959 mit der Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1959 nahm ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf. Nach bestandener naturwissenschaftlicher und ärztlicher Vorprüfung in Mainz studierte ich die klinischen Semester ebenfalls an der hiesigen Universität. August 1964, nach dem elften Semester, begann ich das Medizinische Staatsexamen und schloß es im Januar 1965 ab. Augenblicklich bin ich in der Inneren Abteilung des St. Hildegardis-Krankenhauses Mainz als Medizinal-Assistent beschäftigt.

Das Thema meiner Dissertation erhielt ich während des dritten klinischen Semesters von Herrn Prof. Dr. R. Frey, Direktor des Institutes für Anästhesiologie der Universität Mainz. Ich erlaube mir, die jetzt fertiggestellte Arbeit vorzulegen.

Herrn Prof. Dr. R. Frey spreche ich meinen aufrichtigen Dank für die freundliche Überlassung des Themas aus sowie für die bei der Bearbeitung gewährte Unterstützung.

Auch Herrn Dr. H. Kreuscher möchte ich für die wertvollen Ratschläge und die Durchsicht dieser Arbeit danken.

